

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

1956 — 2024

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

2024

69

1

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

Уважаемые читатели журнала, коллеги!

В 2024 году в России будет широко отмечаться 300-летие Российской академии наук. Это памятная дата и важное событие для всей страны. Во все времена академическое сообщество осознавало свою главную цель: расширять пределы научных знаний, развивать актуальные науки и на этой основе совершенствовать образование.

Сейчас, как и триста лет назад, Россия проходит глобальную трансформацию, и без надежной поддержки отечественной науки этот процесс просто невозможен. Развитие собственных научных компетенций и современных технологий напрямую связано с научным суверенитетом государства.

Отечественная наука не стоит на месте. Наши ученые постоянно работают над тем, чтобы сделать нашу жизнь лучше и безопаснее. С уверенностью могу сказать, что поступательно развивается и медицинская радиология. Только в этом издании ежегодно публикуется порядка сотни уникальных научных материалов и результатов исследований.

ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – это один из ведущих центров России в области медицинской радиологии. Ученые Центра ежегодно совершают научные открытия, регистрируют патенты на уникальные изобретения, направленные на обеспечение радиационной безопасности граждан и сотрудников промышленных предприятий. Из крупнейших достижений за последний год – это завершение разработки инновационного продукта, позволяющего эффективно решать задачи аварийной дозиметрии и сделать реалистичный прогноз степени тяжести радиационного поражения в условиях крайне неравномерного по телу облучения для оптимального выбора стратегии и тактики лечения.

Безусловно, наука не может развиваться и не имеет будущего без богатого научного наследия талантливых ученых. В этом году две важные юбилейные даты. Исполняется 100 лет со дня рождения члена-корреспондента РАН Ангелины Константиновны Гуськовой. Это легендарный человек, высококлассный клиницист-радиолог и невролог, посвятивший всю жизнь лечению пострадавших от различных радиационных поражений, автор основополагающих трудов в этой важнейшей области радиационной медицины. Так же, радиобиологи, многие ученики и последователи отметят в декабре столетие выдающегося радиобиолога Натальи Георгиевны Даренской, внесшей огромный вклад в общую радиобиологию человека и животных. Результаты исследований Натальи Георгиевны легли в основу отечественной космической радиобиологии.

Оба юбилея – важные события для специалистов радиационной медицины.

Сегодня в России реализуется целый ряд национальных проектов, направленных на создание необходимых условий для проведения прорывных исследований и поддержку молодых ученых. Стратегию их развития определяет Глава государства. 17 марта в России состоится важное политическое событие – выборы Президента страны. И от того, какой выбор сделает каждый из нас, зависит дальнейшее развитие не только науки, но и всей страны. Можно уверенно ожидать, что после выборов российская наука получит новые импульсы для дальнейшего ускоренного развития.

В наступившем году желаю всем нашим ученым, авторским коллективам, читателям журнала творческих свершений, новых перспективных идей, возрастающих методических возможностей, интересных и содержательных научных публикаций.

Главный редактор журнала

«Медицинская радиология и радиационная безопасность»

член-корреспондент РАН



A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'A' followed by a long, sweeping line that curves upwards and to the right.

А.С. Самойлов

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2024. Том 69. № 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.м.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;
Шандала 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; 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 06.12.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 13,75 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024
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

2024. Vol. 69. 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)

Mission of the journal is to publish original scientific articles on radiobiology, radiation medicine, radiation safety, radiotherapy, nuclear medicine, and scientific reviews.

Purpose of the journal is to highlight the advanced achievements of radiation medicine, radiation biology, epidemiology, medical physics and technology.

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; **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 NDJ 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 06.12.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 13,75 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	5	Итоги 70-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 19–23 июня 2023 г.) <i>Аклев А.В., Т.В. Азизова, Иванов С.А., Киселев С.М., Тахауов Р.М., Фесенко С.В., Шинкарев С.М.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	15	Пострадиационные изменения количества фокусов фосфорилированных белков H2AX и АТМ в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных рентгеновским излучением в малых дозах <i>Чигасова А.К., Пустовалова М.В., Осипов А.А., Корнева С.А., Еремин П.С., Яшкина Е.И., Игнатов М.А., Федотов Ю.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н.</i>
	20	Сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30 гр на мышей линий BALB/c и C57BL/6 <i>Аникина В.А., Сорокина С.С., Шемяков А.Е., Замятина Е.А., Попова Н.Р.</i>
	28	Флуориметрическая оценка влияния яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот на ростовые свойства клеток А549 в культуре <i>Ромодин Л.А., Яшкина Е.И., Московский А.А.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	33	Цифровой двойник работника объекта использования атомной энергии на этапе предменного контроля <i>Баранов Л.И., Царев А.Н., Торубаров Ф.С., Кретов А.С., Петрова В.В., Васильев А.В., Думанский С.М., Тихонова О.А., Буланова Т.М., Калинина М.В., Шулепов П.А., Дибиргаджиев И., Самойлов А.С.</i>
	41	Радиозкологическая обстановка в районе площадки уранового наследия – шахта «Степная» (Калмыкия) <i>Титов А.В., Бельских Ю.С., Исаев Д.В., Шандала Н.К., Дороньева Т.А., Богданов И.И., Семенова М.П., Шитова А.А., Бурцев С.Л.</i>
	50	Оценка радиационной обстановки при кратковременных полетах на луну <i>Иванов И.В., Бурмистров В.И., Маткевич Е.И.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	61	Сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований работников объекта использования ионизирующего излучения <i>Вишневская Т.В., Исубакова Д.С., Цыпленкова М.Ю., Цымбал О.С., Мильто И.В., Тахауов Р.М.</i>
	67	Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований у работников, подвергшихся хроническому облучению <i>Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	73	Когорта сублиматного производства Сибирского химического комбината (дозиметрическая характеристика) <i>Калинкин Д.Е., Мильто И.В., Тахауов А.Р., Тахауова Л.Р., Самойлова Ю.А., Горина Г.В., Литвинова О.В., Тахауов Р.М.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	77	Использование водного болюса при лучевой терапии пациентов с изолированными поверхностными проявлениями Т-клеточной лимфомы кожи <i>Шкуратов А.В., Голуб С.В., Кирпичев Ю.С., Моисеев А.Н., Коровин И.А., Крянева А.Г.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	83	Собственный опыт применения радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан при визуализации сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы <i>Тамразов Р.И., Хуснутдинов Р.Д., Алехин Э.Н., Аверина Н.В., Пышкина Ю.С., Пашков Д.А.</i>
	88	Значение ОФЭКТ/КТ для одновременной оценки кальциноза коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции миокарда у женщин с ишемической болезнью сердца <i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	92	Исследование микрораспределения Pu-239 в печени работников ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения <i>Сытко С.А., Бобов Г.Н., Введенский В.Э., Назаренкова А.В.</i>
	105	Материалы, опубликованные в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2023 г., том 68

CONTENTS

GENERAL ISSUES	5	Results of the 70-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 19–23 June, 2023) <i>Akleyev A.V., Azizova T.V., Ivanov S.A., Kiselev S.M., Takhaouov R.M., Fesenko S.V., Shinkarev S.M.</i>
RADIATION BIOLOGY	15	Post-Radiation Changes in The Number of Phosphorylated H2AX and ATM Protein Foci in Low Dose X-Ray Irradiated Human Mesenchymal Stem Cells <i>Chigasova A.K., Pustovalova M.V., Osipov A.A., Korneva S.A., Eremin P.S., Yashkina E.I., Ignatov M.A., Fedotov Yu.A., Vorobyeva N.Yu., Osipov A.N.</i>
	20	Comparative Assessment of the Effect of Local Proton Radiation with a Dose of 30 Gy in BALB/c and C57BL/6 Mice <i>Anikina V.A., Sorokina S.S., Shemyakov A.E., Zamyatina E.A., Popova N.R.</i>
	28	Fluorimetric Evaluation of the Effect of Malic, Succinic and Ascorbic Acids on the Growth Properties of A549 Cells in Culture <i>Romodina L.A., Yashkina E.I., Moskovskij A.A.</i>
RADIATION SAFETY	33	Digital Twin of Worker of Nuclear Facility at the Stage of Pre-Shift Control <i>Baranov L.I., Tsarev A.N., Torubarov F.S., Kretov A.S., Petrova V.V., Vasilyev E.V., Dumansky S.M., Tikhonova O.A., Bulanova T.M., Kalinina M.V., Shulepov P.A., Dibirgadzhiyev I., Samoiloov A.S.</i>
	41	Radio-Ecological Situation in the Area of the Uranium Legacy Site – Stepnaya Mine (Kalmykia) <i>Titov A.V., Belskikh Iu.S., Isaev D.V., Shandala N.K., Doroneva T.A., Bogdanov I.I., Semenova M.P., Shitova A.A., Burthev S.L.</i>
	50	Assessment of the Radiation Situation during Short-Term Flights to the Moon <i>Ivanov I.V., Burmistrov V.I., Matkevich E.I.</i>
RADIATION MEDICINE	61	Comparative Retrospective Analysis of the Results of Cytogenetic Studies of Employees of the Object of Use of Ionizing Radiation <i>Vishnevskaya T.V., Isubakova D.S., Tsyplenkova M.Yu., Tsymbal O.S., Milto I.V., Takhaouov R.M.</i>
	67	Multiple Primary Malignant Tumors in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation <i>Zhuntova G.V., Azizova T.V., Bannikova M.V.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	73	The Sublimate Production Cohort of the Siberian Chemical Plant (Dosimetric Characteristics) <i>Kalinkin D.E., Milto I.V., Takhaouov A.R., Takhaouova L.R., Samoiloova Y.A., Gorina G.V., Litvinova O.V., Takhaouov R.M.</i>
RADIATION THERAPY	77	Water Bolus Utilization for the Radiation Therapy of Patients with Isolated Superficial Lesions of Cutaneous T-Cell Lymphoma <i>Shkuratov A., Golub S., Kirpichev Y., Moiseev A., Korovin I., Kryaneva A.</i>
NUCLEAR MEDICINE	83	Own Experience of using the Radiopharmaceutical ^{99m}Tc-sentiskan in Visualization of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer <i>Tamrazov R.I., Khusnutdinov R.D., Alekhin E.N., Averina N.V., Pyshkina Yu.S., Pashkov D.A.</i>
	88	The Impotance of SPECT/CT in Simultaneous Assessment of Calcinosi of Coronary Arteries, Perfusion and Contractile Function of the Myocardium among Females with Coronary Heart Disease <i>Tomashevsky I.O., Kornikova O.S.</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNIQUE AND DOSIMETRY	92	Study of ²³⁹Pu Microdistribution in Liver of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method <i>Sypko S.A., Bobov G.N., Vvedensky V.E., Nazarenkova A.V.</i>
	105	Materials Published in the Journal "Medical Radiology and Radiation Safety" in 2023, Vol. 68

А.В. Аклеев^{1,2}, Т.В. Азизова³, С.А. Иванов⁴, С.М. Киселев⁵,
Р.М. Тахауов^{6,7}, С.В. Фесенко⁸, С.М. Шинкарев⁵

ИТОГИ 70-й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ (НКДАР) ООН (Вена, 19–23 июня 2023 г.)

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства, Челябинск

² Челябинский государственный университет, Челябинск

³ Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства,
Челябинская область, Озёрск

⁴ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба Минздрава России,
Калужская область, Обнинск

⁵ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

⁶ Северский биофизический научный центр ФМБА России, Томская область, Северск

⁷ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

⁸ Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Калужская область, Обнинск

Контактное лицо: Александр Васильевич Аклеев, e-mail: akleyev@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Представлены основные результаты 70-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации Организации Объединенных наций (НКДАР ООН), которая прошла в период с 19 по 23 июня 2023 г. В работе сессии приняли участие эксперты из 30 стран-членов НКДАР ООН, а также представители международных организаций. В рамках совещаний рабочей группы и подгрупп состоялось обсуждение документов R.757 «Повторные первичные раки после радиотерапии», R.758 «Эпидемиологические исследования радиации и рака», R.759 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения», R.760 «Оценка влияния радиационного воздействия на заболевания системы кровообращения» и R.761 «Влияние ионизирующего излучения на нервную систему». Были также рассмотрены промежуточные отчеты Комитета: UNSCEAR/70/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению, включая предложения специальной рабочей группы по источникам и облучению», UNSCEAR/70/8 «Реализация программы работы Комитета и проекты на период 2025–2029 гг., включая предложения специальной рабочей группы по эффектам и механизмам», рабочие материалы для этого документа «Термины, используемые Научным комитетом по действию атомной радиации», UNSCEAR/70/9 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности на период 2020–2024 гг. и отчет Генеральной Ассамблеи ООН.

Ключевые слова: НКДАР ООН, 70-я сессия, профессиональное облучение, облучение населения, доза, рак

Для цитирования: Аклеев А.В., Т.В. Азизова, Иванов С.А., Киселев С.М., Тахауов Р.М., Фесенко С.В., Шинкарев С.М. Итоги 70-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 19–23 июня 2023 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 5–14. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-5-14

A.V. Akleyev^{1,2}, T.V. Azizova³, S.A. Ivanov⁴, S.M. Kiselev⁵,
R.M. Takhauov^{6,7}, S.V. Fesenko⁸, S.M. Shinkarev⁵

Results of the 70-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 19–23 June, 2023)

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

³ Southern Urals Biophysics Institute, Chelyabinsk Region, Ozyorsk, Russia

⁴ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

⁵ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁶ Seversk Biophysical Research Centre, Seversk, Russia

⁷ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁸ Russian Research Institute for Radiology and Agro-Ecology, Obninsk, Russia

Contact person: A.V. Akleyev, e-mail: akleyev@urcrm.ru

ABSTRACT

The paper dwells upon the key outcomes of the 70-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) which took place during 19-23 June 2023. Experts from 30 UNSCEAR Member-states as well as the

representatives of 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.757 “Second primary cancer after radiotherapy”, R.758 “Epidemiological studies of radiation and cancer”, R.759 “Evaluation of public exposures to ionizing radiation from natural and other sources”, R.760 “Evaluation of diseases of the circulatory system from radiation exposure” and R.761 “Nervous system effects of ionizing radiation”. The Committee also discussed interim reports: UNSCEAR/70/7 “Implementation of the Strategy to improve collection, analysis and dissemination of data on radiation exposure (including consideration of the Committee’s ad hoc working group on sources and exposure)”, UNSCEAR/70/8 “Implementation of the Committee’s Future Programme of Work and proposals for 2025–2029 period (including consideration of the Committee’s ad hoc working group on effects and mechanisms)”, working materials for this document “Terms used by the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation”, UNSCEAR/70/9 “Implementation of public information and outreach strategy for 2020–2024” and Report to the UN General Assembly.

Keywords: 70-th UNSCEAR Session, occupational exposure, public exposure, dose, cancer

For citation: Akleyev AV, Azizova TV, Ivanov SA, Kiselev SM, Takhauov RM, Fesenko SV, Shinkarev SM. Results of the 70-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 19–23 June, 2023). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):5–14. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-5-14

Введение

В работе 70-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации Организации объединенных наций (НКДАР ООН) 19–23 июня 2023 г. приняли участие эксперты из 30 стран, которые являются членами НКДАР ООН. В сессии Комитета также участвовали наблюдатели от 11 международных организаций: Программа ООН по окружающей среде (ЮНЕП), Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), Международная организация труда (МОТ), Международное агентство по изучению рака (МАИР), Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО), Подготовительная комиссия для организации по договору о всеобъемлющем запрещении ядерных испытаний (ПК ОД-ВЗЯИ), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Европейский Союз (ЕС), Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ), Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) и Агентство по ядерной энергии (АЯЭ).

В составе Российской делегации (рис. 1) в работе сессии приняли участие А.В. Аклеев (представитель Российской Федерации в НКДАР ООН, руководитель делегации, УНПЦ РМ ФМБА России) и 6 экспертов: Т.В. Азизова (ЮУрИБФ ФМБА России), С.А. Иванов (МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России), С.М. Киселев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), Р.М. Тахауов (СБН Центр ФМБА России), С.В. Фесенко (ВНИИРАЭ) и С.М. Шинкарев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

В соответствии с результатами прошлогодних выборов роль председателя на 70-й сессии исполняла представитель Канады Дж. Чен (J. Chen), а в качестве вице-председателей выступали представитель Бразилии Л. Васконселос де Са (L. Vasconcellos de Sá), представитель Финляндии Э. Аувинен (A. Auvinen) и представитель Германии А. Фридл (A. Friedl). Обязанности репортера исполняла представитель Бельгии С. Баатут (S. Baatout). Они совместно с ученым секретарем НКДАР ООН Б. Батанджиевой-Меткалф (B. Batandjéva-Metcalf) обеспечивали организационное руководство 70-ой сессией НКДАР ООН.

Председатель Дж. Чен открыла 70-ю сессию НКДАР ООН и представила новых представителей стран-участниц. Учёный секретарь Б. Батанджиева-Меткалф представила повестку сессии (рис. 2).

В рамках работы сессии состоялось техническое обсуждение и рассмотрение промежуточных отчётов, документов секретариата Комитета и отчёта Генеральной Ассамблеи ООН. Российская делегация приняла активное участие в подготовке и обсуждении всех документов, рассмотренных на сессии.



Рис. 1. Члены российской и белорусской делегаций. Слева направо первый ряд: Е.В. Николаенко (заместитель представителя Республики Беларусь), Р.М. Тахауов, А.В. Аклеев, А.В. Булычев (представитель Постпредства России в Вене), С.В. Фесенко, Т.В. Азизова. Второй ряд: С. И. Сычик (представитель Республики Беларусь), С.М. Киселев, С.М. Шинкарев, С.А. Иванов

Fig. 1. Members of the Russian and Belarusian delegations. Front row, left to right: Alena Nikalayenka (Deputy Representative of the Republic of Belarus), R.M. Takhauov, A.V. Akleyev, A.V. Bulychev (Representative of the Russian Permanent Mission in Vienna), S.V. Fesenko, T.V. Azizova. Second row, left to right: S.I. Sychik (Representative of the Republic of Belarus), S.M. Kiselev, S.M. Shinkarev, S.A. Ivanov

Основные результаты обсуждения документов

Документ R.757 «Повторные первичные раки после радиотерапии»

В отчётном документе были представлены современные данные о повторных первичных раках после радиотерапии. Задачами документа являются: оценка влияния радиотерапии на развитие повторных первичных раков, вклада химиотерапии, их совместного влияния в сочетании с другими факторами, и в первую очередь с генетической предрасположенностью, а также понимание механизмов развития повторных первичных раков. Этот документ является важным и актуальным в связи с тем, что неуклонно увеличивается контингент лиц, вы-



Рис. 2. Открытие 70-ой сессии. В президиуме председатель сессии представитель Канады Дж. Чен (вторая слева), ученый секретарь НКДАР ООН Б. Батанджиева-Меткалф (третья слева) и репортер представитель Бельгии С. Баатут (первая слева)

Fig. 2. Opening of the 70th session. In the Presidium: Jing Chen (representative of Canada) – Chair of the Committee (second from left), Borislava Batandjjeva-Metcalf – the Secretary of UNSCEAR (third from left) and Sarah Baatout (representative of Belgium) – Rapporteur (first from left)

живших после радиотерапии рака, в том числе в России, увеличивается продолжительность их жизни и позднее развивается повторный первичный рак.

Документ включает несколько разделов: «Введение», «Онкология», «Радиобиология», «Дозиметрия», «Эпидемиология», «Заключение».

На 70-й сессии при рассмотрении документа в рабочей группе (РГ) было рассмотрено 5 ключевых комментариев. Экспертами НКДАР ООН из 18 стран, в том числе из Российской Федерации, было сделано более тысячи комментариев, из которых большинство редакционного характера.

Ключевым вопросом по мнению экспертов являются критерии установления диагноза повторного первичного рака после радиотерапии. В разделе «Онкология» были подробно рассмотрены три клинических случая развития повторного первичного рака, для которых была установлена связь с предшествующей радиотерапией. Комитет рекомендовал РГ все эти случаи включить в отчет. Кроме того, рекомендовано представить случаи, для которых есть неопределенности при установлении диагноза повторного первичного рака после радиотерапии.

РГ также обсудила вопрос наличия данных клинических исследований, имеющих отношение к изучаемой проблеме, для их включения в мета-анализ.

РГ отметила отсутствие в отчете обсуждения с рассмотрением проблем, связанных с радиотерапией источниками внутреннего облучения или брахитерапии и рекомендовала экспертам включить этот вопрос в разделы «Дозиметрия», «Онкология» и «Будущие исследования».

РГ предложила не включать детальное описание доз облучения, накапливаемых в ходе визуализационных обследований, поскольку это будет сделано в документе R.758, посвященном эпидемиологическим исследованиям рака при воздействии ионизирующего излучения. Кроме того, РГ согласилась, что каждый из разделов – «Онкология», «Радиобиология», «Дозиметрия», «Эпидемиология», должны начинаться кратким введением и заканчиваться заключением по разделу.

В целом, Комитет одобрил черновик документа. Но рекомендовал сократить разделы «Радиобиология», «Дозиметрия», «Эпидемиология»; в каждом разделе на-

писать заключение, а в разделе «Заключение» отразить только главные выводы. В разделе «Радиобиология» основной акцент рекомендовано сделать на данных, имеющих отношение к механизмам развития повторного первичного рака после радиотерапии, уделить особое внимание интерпретации данных о биомаркерах радиационного воздействия и индуцированного биологического эффекта. В разделе «Дозиметрия» необходимо сосредоточить внимание на поглощенной в ткани и органе дозе облучения. В разделе «Эпидемиология» основное внимание уделить результатам мета-анализа риска повторного первичного рака, включая модификацию риска с учетом влияния химиотерапии и возраста на время радиотерапии. Интерпретация полученных результатов должна быть осторожной с учетом всех неопределенностей дозиметрии, ограничений мета-анализа и существующих пробелов в знаниях (генетическая предрасположенность, латентный период, комплексное влияние радио- и химиотерапии, влияние других факторов риска и пр.).

Комитет рекомендовал существенную и тщательную доработку документа с учетом замечаний и предложений. Следует отметить, что важно длительное наблюдение пациентов, выживших после радиотерапии, с целью раннего выявления повторных раков и других эффектов (болезни системы кровообращения, нервной системы) в отдаленном периоде после радиотерапии.

Документ R.758 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»

Этот документ имеет важное значение для совершенствования системы радиационной безопасности персонала и населения, так как злокачественные новообразования являются основным отдаленным радиационным эффектом. На 65-ой сессии (2018 г.) НКДАР ООН согласился обновить свой отчет за 2006 г. и приступил к оценке более поздних эпидемиологических исследований рака, инициировав углубленный анализ литературы после 2006 г. на основе принципов и критериев качества эпидемиологических исследований.

На 66-й сессии НКДАР ООН (2019 г.) была создана ЭГ во главе с Д. Ричардсоном (США), в которую вошли ведущие эксперты в области радиационной эпидемиоло-

гии. На 67-й сессии НКДАР ООН (2020 г.) были представлены первые экспертные оценки по радиационной эпидемиологии онкологических заболеваний, полученные после публикации специального отчёта НКДАР ООН в 2006 г. На 68-й сессии НКДАР ООН (2021 г.) ЭГ представила анализ 561 публикации по рассматриваемой проблеме, включающий исследование по технологиям «случай–контроль», «когортные исследования». На 69-й сессии НКДАР ООН (2022 г.) ЭГ представила первый вариант отчёта по оценке пожизненного радиационно-обусловленного канцерогенного риска.

При анализе публикаций по тематике радиационной эпидемиологии ЭГ обращала внимание на следующие аспекты исследований: период наблюдения, тип исследований (заболеваемость, смертность), число онкозаболеваний, число накопленных человеко-лет наблюдения, величина средней дозы облучения. В соответствии с утвержденным планом работ ЭГ в IV квартале 2025 г. предполагается публикация окончательной версии документа НКДАР ООН по данной тематике.

Документ R.758, представленный на 70-й сессии НКДАР ООН, включал следующие основные разделы:

- методологические аспекты оценки пожизненного канцерогенного риска;
- анализ новых исследований по данной тематике;
- сценарии радиационного воздействия на популяционном уровне;
- риск солидных раков в целом и лейкозов;
- риск злокачественных новообразований по локализациям (рак желудка, рак легких, рак печени и др.).

Важно подчеркнуть, что по всем направлениям представлены итоговые данные рискованного анализа в терминах избыточного относительного риска (ERR) и доверительные границы.

Важно отметить, что в документе НКДАР ООН R.758 дается анализ большого числа опубликованных работ по канцерогенному риску, выполненных в УНПЦ РМ ФМБА России, ЮУрИБФ ФМБА России и МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России. Результаты многолетних исследований проводимых в Российской Федерации и связанных с анализом канцерогенных эффектов у населения вследствие радиационных аварий на ПО «Маяк» и Чернобыльской АЭС, а также у персонала ПО «Маяк» остаются важными источниками информации о риске рака и лейкоза после различных сценариев облучения человека.

Документ R.759 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения»

Оценка источников и доз облучения человека является одним из основных направлений деятельности НКДАР ООН. Так, уже первый отчёт, принятый 13 июня 1958 г., содержал широкий обзор источников облучения человека как природного происхождения, так и связанных с использованием ядерных технологий в медицине, промышленности и сельском хозяйстве [1]. При этом особое внимание было уделено последствиям испытаний ядерного оружия. С тех пор каждые 10–15 лет эти материалы пересматривались и уточнялись, что позволило достаточно точно оценить роль различных источников облучения и их влияние на окружающую среду и человека. Документ R.759 «Оценка воздействия ионизирующего излучения на население» продолжает эту серию.

Разработка документа началась в 2020 г., отчёт должен быть представлен на утверждение Комитету в 2024 г. Подготовка документа проводится группой экс-

пертов, координируемой М.И. Балоновым. Участие в подготовке документа принимают С.М. Киселев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) и С.Н. Лукашенко (Курчатовский институт, ВНИИРАЭ). Информационную основу R.759 составляют данные научной литературы, опубликованные в период с 2007 по 2022 гг., а также результаты опроса, организованного в рамках «Глобального исследования воздействия ионизирующего излучения на население». Организация и результаты этой деятельности подробно рассматривались на 68-й и 69-й сессиях НКДАР ООН [2, 3]. В 2023 г. ЭГ фактически завершила анализ опубликованных научных материалов, а также сбор представленных национальных данных по облучению населения источниками ионизирующего излучения (ИИИ) и приступила к подготовке научных приложений документа.

Проект документа вызвал широкий интерес, получено более 700 замечаний и предложений из 19 стран, подавляющее количество которых рассмотрено и учтено при подготовке его текущей версии.

На настоящий момент сформирована структура научного приложения документа, включающая три основных тематических раздела:

- Методология оценки доз (источники исходных данных, анализ их неопределенностей и собственно изложение методологии оценки дозы облучения от различных ИИИ).
- Облучение населения от природных ИИИ (радон и торон, и другие природные источники излучения).
- Облучение населения от антропогенных ИИИ (производство ядерной энергии, облучение в результате применения ядерных технологий, отличных от производства ядерной энергии, военного использования ядерных и радиоактивных материалов в прошлом, долгосрочного облучения в результате радиологических инцидентов и аварий).

В настоящем обзоре рассмотрены основные элементы методологии оценки доз облучения населения и критерии качества оценки облучения населения ИИИ, которые были обсуждены на текущей сессии НКДАР ООН.

Методология оценки доз облучения населения

Методические подходы к оценке облучения населения в результате выработки электроэнергии с учетом основных технологий как ядерного, так и неядерного характера актуализированы с учетом опубликованных ранее документов [4–6]. Особенности оценки доз облучения населения, проживающего на территориях, загрязненных в результате аварий и инцидентов, базируются на подходе, изложенном в отчётах НКДАР по аварии на АЭС Фукусима-1 [7, 8]. Комитет пересмотрел и обновил методологию оценки облучения населения в результате радиоактивных выбросов. Важные изменения коснулись оценки доз облучения населения при добыче и переработке радиоактивного топлива, а также хранения и захоронения радиоактивных отходов (РАО). Методология оценки доз для этих сценариев загрязнения окружающей среды была расширена, и учитывает сброс жидких стоков в речные системы и различные формы обращения с РАО. При этом предложено не связывать дозы от хранилищ РАО непосредственно с производством ядерной энергии из-за различий в сроках облучения по сравнению со сроками эксплуатации электростанции. Учитывая малый объем представленных национальных данных по выбросам и сбросам радиоактивных веществ на предприятиях неядерных отраслей промышленности, включая хранилища РАО, для модельных расчетов предложен подход к оценке доз облучения населения на примере рассмотрения отдельных тематических исследований на

конкретных объектах. Подобный подход к представлению материалов прочно вошел в практику подготовки международных документов и применен в настоящем документе в отношении объектов ядерного и уранового наследия. Гетерогенный характер загрязнения территорий расположения объектов ядерного наследия, а также сложность выделения техногенного компонента загрязнения на фоне повышенного природного радиоактивного фона в районах расположения объектов уранового наследия, не позволяют на настоящий момент сформировать единый методический подход к моделированию распределения радионуклидов в окружающей среде, и, как следствие, достоверной оценке доз облучения населения, проживающего на этих территориях.

Методология оценки доз облучения населения за счет изотопов радона и их короткоживущих дочерних продуктов распада основывается на применении коэффициента дозового перехода, определенного по результатам эпидемиологических исследований [9]. На 70-й сессии подтверждено, что Комитет придерживается ранее озвученной позиции по применению прежнего дозового коэффициента, а именно $9 \text{ нЗв}/(\text{Бк}\cdot\text{ч}/\text{м}^3)$, для дозовых оценок. Источником данных для оценки доз облучения являются результаты региональных или национальных обследований, репрезентативность которых определяет достоверность проводимых оценок. В этом отношении, анализируя представленные Комитетом критерии качества данных результатов радоновых обследований, российской стороной критически обсуждены вопросы целесообразности применения долгосрочных методов измерения радона (длительностью более 30 сут) в качестве единственно достоверного источника данных для оценок доз облучения населения. Необходимо отметить, что поведение радона в воздухе помещений характеризуется не только временной, но и существенной пространственной вариативностью. Поэтому для достоверной оценки облучения на региональном/национальном уровнях представляется разумным применять гибкий подход, обеспечивающий возможность реализации массового характера проведения измерений и, в то же время, достоверного определения среднегодовых значений радиоактивного газа в воздухе помещений. Это может быть реализовано при сочетанном применении как долгосрочных, так и краткосрочных средств измерений в практике национальных обследований.

Критерии качества оценки облучения населения источниками ионизирующего излучения

На 70-й сессии Комитет одобрил методологию и подход к критериям качества, которые будут применяться в оценке доз облучения и которые представлены в проекте приложения под названием «Методология и критерии качества для оценки воздействия ионизирующего излучения на население».

Вызывает большие вопросы целесообразность использования стратегии Комитета по сбору данных об облучении населения на основе национальных опросов для проведения дозовых оценок.

Сбор данных является добровольным, формат его проведения в целом не предполагает проверку достоверности получаемых данных. Фрагментарность предоставляемой национальными контактными лицами (НКЛ) информации является источником существенных неопределенностей для модельных расчетов доз облучения. При сравнительном анализе важное значение имеет сопоставимость получаемых данных, то есть важно, чтобы они оценивались на основе едино-

го методического подхода. В этой связи важно, чтобы они основывались на рекомендациях МКРЗ и последних стандартах безопасности МАГАТЭ, то есть оценка проводилась бы в отношении «репрезентативного человека», а не «среднего члена критической группы». Концептуальное изменение регулирования в области радиационной защиты является длительным процессом, и представленные данные в большинстве случаев были даны на основе концепции «критической группы». Это ставит задачу гармонизации национальных подходов к радиационному регулированию с международными требованиями и было подчеркнuto в докладе рабочей группы НКДАР ООН. Отметим, что эта задача до настоящего времени не решена и в российском законодательстве.

Таким образом, при дальнейшем использовании стратегии сбора данных на основе национальных опросов необходимо определиться с минимально необходимым объемом и форматом данных для решения научных задач и выработать механизмы их верификации.

Одним из дискуссионных моментов в обработке данных является наличие цензурированных результатов измерений. Массивы таких данных растут, учитывая околофоновые уровни загрязнения окружающей среды в районах расположения объектов ядерной/неядерной областей промышленности. В настоящем документе рассмотрен и принят подход к обработке цензурированных данных при статистической обработке массивов и косвенных измерениях. Он заключается в преобразовании записи цензурированных данных на измеренное значение X с указанием его расширенной неопределенности U при условии $X=U=0,5 \cdot \text{МДА}$. Безусловно, подобное преобразование минимально детектируемой активности (МДА) вызовет смещение среднего значения, но оно будет минимальным в сравнении с принципом игнорирования данных. Проблема «раздувания» дисперсии, вызванная наличием большого количества цензурированных данных в выборке, может быть решена использованием непараметрических средних – к примеру, медианы.

В проекте обсуждаемого приложения Комитетом актуализированы дозовые коэффициенты и другие параметры для расчета доз, опубликованные в документах МКРЗ и НКДАР ООН. В частности, при рассмотрении документа представителем Норвегии был поднят вопрос о корректировке коэффициента поступления ^{210}Po в организм человека с учетом появившихся новых научных данных. Известно, что рассматриваемый радионуклид во многом определяет дозы облучения от морепродуктов, вследствие чего корректная оценка его поступления в организм человека имеет важное значение с точки зрения оценки последствий радиоактивного загрязнения водных экосистем. Поправочный коэффициент 0,6 (от вылова до потребления морепродуктов) для поступления ^{210}Po по этой пищевой цепочке был предложен в 2000 г. на основе данных, доступных на это время. Учитывая, что за последние годы технологии вылова и обработки морепродуктов изменились, отмечено, что этот параметр может существенно варьировать и должен определяться с учетом конкретной ситуации. Также было отмечено, что основой для обновления этого параметра могут быть новые данные, полученные в рамках скоординированного исследовательского проекта МАГАТЭ.

В завершение рассмотрения документа R759 следует отметить, что за прошедшие 15 лет с момента выхо-

да последнего отчёта НКДАР ООН в этой области [5] российскими специалистами проведены исследования большого объема, собраны и проанализированы уникальные материалы по облучению населения на территориях расположения площадок ядерного наследия. Представляется важным обсуждение этих материалов в российском научном сообществе для достойного представления результатов этих исследований в документе НКДАР ООН.

Документ R.760

«Оценка влияния ионизирующего излучения на развитие болезней системы кровообращения»

Работа ЭГ по подготовке этого документа началась в 2021 г. Целью документа является представление обзора результатов исследований развития болезней системы кровообращения (БСК) при воздействии ионизирующего излучения, проведенных в период 2006-2022 гг.; оценка моделей радиогенного риска БСК и, при возможности, прогноз, учитывая неопределенности малых доз.

На 70-й сессии был представлен прогресс в работе ЭГ. К настоящему времени:

- осуществлен поиск литературных источников, содержащих результаты исследования БСК в базах данных MedLine (PubMed) и Embase на основе двух скринингов, используя согласованные между экспертами ключевые слова по трем направлениям: эпидемиология, радиобиология и патофизиология;
- проведена оценка качества каждого из найденных литературных источников (подходит, не подходит, не ясно) на основе разработанных критериев. В случаях, где один из экспертов оценивал источник как «не ясно», к оценке подключались еще 2 эксперта. В результате этой тщательной и кропотливой работы были отобраны подходящие для обзора литературные источники: 83 по эпидемиологии, 178 по радиобиологии и 99 по патофизиологии.

На следующем этапе ЭГ продолжит работу с идентифицированными литературными источниками.

ЭГ предложила Комитету обсудить несколько ключевых вопросов, касающихся терминологии, поиска литературы, дозиметрии и нерадиационных факторов развития БСК.

Во время обсуждения были приняты следующие решения:

- не использовать другие базы данных научной литературы, и использовать те ключевые слова, которые уже были согласованы экспертами;
- необходимо дать четкие определения эффектам и указать, где это необходимо, синонимы;
- не включать в анализ сахарный диабет как отдельный изучаемый эффект, а рассматривать его как фактор, влияющий на риск развития БСК (в главе по метаболическим болезням);
- ключевым критерием оценки качества исследований, включенных в обзор, рассматривать качество дозиметрии, использованной в исследованиях;
- не проводить мета-анализ данных.

Кроме этого Комитет и ЭГ обсудили несколько открытых вопросов, включая влияние нерадиационных факторов на развитие БСК, биологическую эффективность различных типов облучения и биологические механизмы и модели развития БСК при воздействии ионизирующего излучения. Но пока неясно, будут ли эти вопросы в достаточной мере освещены в идентифицированных литературных источниках.

В целом, Комитет одобрил работу ЭГ и рекомендовал подготовить первый черновик документа для обсуждения на следующей сессии.

Документ R.761 «Влияние ионизирующего излучения на нервную систему»

Подробный план документа «Влияние ионизирующего излучения на нервную систему» был одобрен на 69-й сессии НКДАР ООН в 2022 г. На 70-й сессии был представлен отчет по формированию ЭГ и основных результатах начала работы. Отмечено, что документ будет содержать научное Приложение, в котором будут представлены результаты исследований и дана оценка влияния ионизирующего излучения на нервную систему. Планируется оценка формы зависимости доза–эффект, рисков возникновения различных эффектов, а также их модификация в зависимости от пола, возраста на момент облучения и достигнутого возраста.

Представленная оценка позволит лучше понять проблему радиогенного риска болезней центральной и периферической нервной системы и предоставит научные обоснования для принятия решений в области радиологической защиты и радиационной безопасности.

Обсуждение документа, главным образом, относилось к его будущему содержанию и согласованию отдельных аспектов, которые необходимо включить, а именно:

- оценка эффектов, развивающихся в центральной и периферической нервной системе при высоких дозах (при радиотерапии, в том числе с учетом влияния химиотерапии), и низких дозах облучения, а также их патогенетических механизмов;
- рассмотрение потенциальной связи между облучением и когнитивными нарушениями, особенно у детей, при медицинском облучении;
- последствия внутриутробного облучения, в первую очередь, касающиеся когнитивных способностей;
- описание и сравнение различных методик оценки когнитивных способностей.

Кроме этого, Комитет рекомендовал ЭГ ограничить данные об анализе психологических и психиатрических аспектов в этом документе.

На следующем этапе основными задачами ЭГ будут: определение стратегий поиска и анализа литературы; согласование содержания будущего документа и распределение задач между экспертами.

В целом, Комитет одобрил работу ЭГ.

Промежуточный отчет Комитета UNSCEAR/70/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению, включая предложения специальной рабочей группы по источникам и облучению»

С 2010 г. НКДАР ООН разрабатывает систему сбора данных о профессиональном, природном и медицинском облучении для проведения оценок облучения населения ИИИ. На основе представляемых НКДАР ООН оценок международные организации определяют приоритеты в развитии подходов к радиационной защите населения от воздействия ионизирующего излучения. Комитет разработал долгосрочную стратегию, призванную обеспечить устойчивое и последовательное накопление информации, необходимой для подготовки научных докладов в исследуемых областях. Она основана на использовании трех источников данных: информационных ресурсов международных организаций (МАГАТЭ, ВОЗ, МОТ и др.), данных, опубликованных в научных журналах, и результатах национальных опросов.

Одним из ключевых источников, по мнению Комитета, является информация от стран, которая собирается на основе разработанных НКДАР ООН опросных карт. Поступление информации в НКДАР ООН осуществляется через официально указанных странами-членами назначенных контактных лиц (НКЛ) в соответствии с установленными процедурами.

Подготовка последних докладов Комитета по медицинскому и профессиональному облучению показала низкую эффективность использования этого источника информации. Это связано в первую очередь с низким откликом стран, фрагментарностью представляемых данных, отсутствием механизма их верификации. Поэтому в 2019 г. Комитетом создана специальная рабочая группа, призванная разработать рекомендации по оптимизации сбора и анализа данных от государств-членов ООН с учетом накопленного опыта. На основе представленных на 69-й сессии результатов деятельности группы был инициирован ряд шагов для исправления сложившейся ситуации. В частности, Комитету рекомендовано тщательно проработать систему взаимодействия с НКЛ. Предложен механизм постоянной актуализации данных об облучении населения и оптимизации их сбора. Он заключается в создании небольших «поисковых» ЭГ, которые будут регулярно заниматься анализом литературных данных с целью выявления наиболее значимых путей облучения населения медицинскими и природными ИИИ, а также сфер производственной деятельности, в которых имеют место существенные дозовые нагрузки на персонал. Параллельно отмечена необходимость усовершенствования методов моделирования для оценки доз облучения в тех областях, где собрать фактическую информацию об облучении людей крайне сложно.

Первые итоги реализации этих предложений были рассмотрены на текущей 70-й сессии НКДАР ООН. Комитетом организована и проведена серия веб-семинаров для разъяснения деятельности НКЛ, особенностей сбора данных, представлены примеры организации сбора данных по результатам предыдущих исследований. В результате опроса, организованного Комитетом среди НКЛ, было показано, что основной проблемой является не организация взаимодействия с НКЛ и количество привлеченных лиц, а отсутствие доступности запрашиваемой информации. Обсуждение статуса НКЛ и их полномочий для сбора национальных данных и передачи их в Комитет стало предметом оживленной дискуссии. В свою очередь руководители группы и секретарь НКДАР ООН отметили, что в МИДы стран были направлены вербальные ноты и все назначенные контактные лица прошли официальные процедуры оформления их статуса. Однако, этого оказалось недостаточным для получения данных. Суть проблемы выразил представитель Польши, который отметил, что обращение НКЛ к «держателю информации» у них в стране не увенчалось успехом, поскольку государственному органу регулирования не поступало официального распоряжения о возможности передачи данных в международную организацию. Получается, что формально НКЛ наделены полномочиями для передачи информации, а фактически не имеют к ней доступа, а если и имеют, то встает вопрос о разрешении её передачи, которое выдает соответствующий государственный орган. В ходе сессии поступило предложение проработать механизм обращения секретариата напрямую в страны для оказания содействия в получении запрашиваемой НКДАР ООН информации, а не опосредовано через НКЛ. Однако, дальнейшего продолжения эта инициатива не получила.

Учитывая высокую фрагментарность получаемых данных, заместителем представителя Республики Беларусь было резонно предложено построить оценку доз облучения населения на основе анализа данных тех стран (выбрав по одной или нескольким из модельного региона), в которых существует государственная система сбора этих данных, накоплен структурированный материал в исследуемой области. В целом это предложение является продолжением темы, поднятой российской делегацией на предыдущей сессии по реализации ступенчатого подхода к сбору данных [2]. В дальнейшем это может способствовать развитию/выработке оптимальных систем сбора данных в других странах, где их нет или они недостаточно проработаны. Представителем Китайской Народной Республики описана организация сбора данных в стране. Она основана на создании национальной рабочей группы, которая целенаправленно занимается сбором данных и их передачей в НКДАР ООН. При этом подчеркнуто, что основная роль НКЛ заключается именно в организации этой деятельности и это положение было предложено отразить в докладе для Генеральной Ассамблеи ООН. Возвращаясь к российским реалиям, следует подчеркнуть, что межведомственная рабочая группа (МВГ) по сбору данных для НКДАР ООН создана в России в 2019 г. И формально включает представителей нескольких ведомств (ФМБА России, ГК Росатом, Роспотребнадзор). Официально утверждены два НКЛ по сбору информации по профессиональному облучению – С.М. Киселев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) и облучению населения – Д.В. Кононенко (НИИРГ им. П.В. Рамзаева). Однако, по сути, она не работает, поскольку официально не оформлен ее статус, члены группы не наделены соответствующими полномочиями для сбора официальной информации для передачи в международную организацию. Этот вопрос требует решения для полноценного функционирования МВГ. Обращаясь к вопросу сбора национальных данных по профессиональному облучению, целесообразно проработать вопрос о включении в МВГ специалистов российских организаций, которые контактируют с МАГАТЭ по линии представления информации в этой области в рамках действующих договоренностей.

На сессии были обсуждены результаты деятельности созданных ЭГ по медицинскому и профессиональному облучению. В большей степени их работа была ориентирована на разработку методологии поиска и оценки литературных источников. Отмечено, что по завершении работы над документом R.759 («Оценка облучения населения источниками ионизирующего излучения») будет создана третья ЭГ, которая будет анализировать литературу в данной области. В настоящее время планируется обращение Секретариата в страны для определения экспертов в состав ЭГ. В связи с этим российской делегации надо будет сформировать мнение о целесообразности участия российских экспертов в ее составе.

Промежуточный отчет Комитета UNSCEAR/70/8 «Реализация программы работы Комитета и проекты на период 2025–2029, включая предложения специальной рабочей группы по эффектам и механизмам» и рабочие материалы для этого документа «Термины, используемые Научным комитетом по действию атомной радиации»

Важной частью работы Комитета является планирование тематики будущих научных проектов. Председатель специальной РГ по эффектам и механизмам биологических эффектов радиации А. Фридли отметила,

что в текущем году должен быть закончен проект по повторным первичным ракам после радиотерапии, но есть высокий риск, что работа не будет выполнена в срок. В конце 2023 г. планировалось начать новый проект по влиянию радиации на глаз и до конца этого года должна быть сформирована ЭГ для выполнения проекта. Другой новый проект по радиационным эффектам иммунной системы планируется начать в 2025 г. Однако сроки выполнения этих проектов могут сместиться во времени из-за задержки выполнения текущих проектов.

Большая часть времени была уделена обсуждению научной тематике Комитета на 2025–2029 гг. Для принятия решения о поддержке конкретного научного проекта Комитет оценивает актуальность научной проблемы, достаточность публикаций по теме исследования в рецензируемой литературе и потенциальную новизну документа с учетом времени, прошедшего после последнего документа НКДАР ООН по данной теме. Сложившаяся практика отбора новых научных документов Комитета предполагает предварительное обсуждение заявок от стран-участниц НКДАР ООН специальной РГ по эффектам и механизмам, а затем после обсуждения и одобрения Комитета страна-заявитель готовит конкретный план подготовки отчёта НКДАР ООН. В случае его одобрения Комитетом секретариат формирует РГ.

Во второй половине 2021 г. секретариатом был проведен набор новых заявок. Специальная РГ по эффектам и механизмам провела их оценку в соответствии с выработанными критериями и представила Комитету свои предложения.

Комитет на сессии рассмотрел 6 заявок на новые проекты для исполнения в 2025–2029 гг., в т. ч. два от стран-участниц Комитета. Проект, касающийся влияния радиационного воздействия на биоту, получил поддержку Комитета. Заявка на этот проект была представлена Комитету российской делегацией 5 лет назад. Было принято решение сфокусироваться в этом проекте только на эффектах у диких животных. А. Гонсалес (Аргентина) поставил вопрос о необходимости защиты биоты в странах, которые имеют «первородную» биоту, таких как страны Латинской Америки. Он отметил, что существуют большие национальные интересы в сохранении биоты Аргентины и выступил против навязывания стандартов Запада, где, как он выразился, имеет место уже модифицированная биота.

Значительное внимание уделено обсуждению проблемы нераковых эффектов вследствие действия радиации. Данный проект был поддержан российской делегацией. Принято решение исключить из этого проекта наследуемые эффекты у потомства и психологические эффекты у облученных людей.

Представитель России в НКДАР ООН А.В. Аклев обосновал потенциальное научное и практическое значение новых проектов «Биомаркеры радиационных эффектов» и «Зависимость доза–эффект для биологических эффектов радиации», которые позволят не только лучше понять эффекты и механизмы малых доз радиации, но и открывают принципиально новые перспективы для персонализации радиационного риска отдаленных медицинских эффектов. Высказано сомнение, что работа по оценке дозовой зависимости для биологических эффектов радиации может стать целью полноценного самостоятельного проекта. Российская делегация также высказала сомнение в необходимости проекта по изучению продолжительности жизни после облучения. Предложено рассматривать продолжительность жизни как один из критериев оценки влияния

радиации на старение облученного человека. Также было рекомендовано использовать анализ продолжительности жизни для сравнительной оценки вклада различных медицинских эффектов радиации, включая канцерогенные.

Делегация Российской Федерации не поддержала проект по эффектам пренатального облучения. Рекомендовано проводить обзор данных в двух группах потомков облученных людей, которые принципиально различаются по механизмам радиационных эффектов. В одном случае речь идет о роли облучения гамет родителей до зачатия, что может стать причиной трансгенерационных эффектов у потомства. Во втором случае имеет место облучение эмбриона и плода. Представитель Российской Федерации выразил сомнение, что в настоящее время имеется достаточно новых публикаций, чтобы сделать заключения о генетических эффектах у потомков облученных людей, и лиц, облученных внутриутробно.

Промежуточный отчёт Комитета UNSCEAR/70/9 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности на период 2020–2024

Целью стратегии информационно-пропагандистской работы НКДАР ООН является углубление понимания его работы и его выводов об источниках, уровнях и эффектах ионизирующего излучения, особенно среди лиц, принимающих решения, их советников, преподавателей и студентов, общественности и средств массовой информации. Стратегия на 2020–2024 гг. была принята на 66-й сессии НКДАР ООН (2019 г.).

Председатель секции Л. Васконселлос де Са открыла заседание РГ кратким обзором об информационно-пропагандистской деятельности Комитета, проведенной после 69-й сессии. Секретарь НКДАР ООН Б. Батанджиева-Меткалф представила доклад о ходе работы Комитета по реализации стратегии общественной информации и информационно-пропагандистской работы за период после 69-й сессии. Было отмечено, что разработан и запущен новый веб-сайт НКДАР ООН и платформы в социальных сетях (Twitter и LinkedIn). В 2024–2025 гг. планируется выпуск основных страниц сайта на всех официальных языках ООН. Запущен глобальный опрос НКДАР ООН для использования НКЛ.

Опубликован отчёт НКДАР ООН за 2020–2021 гг. «Оценка профессионального воздействия ионизирующего излучения». Сделана презентация переведённого на японский язык доклада НКДАР ООН об аварии на АЭС «Фукусима» для общественности, научного сообщества и правительства Японии.

Подписано соглашение о сотрудничестве с МАГАТЭ и ВОЗ. В 2023 г. будут подписаны соглашения с Европейской комиссией, Международной организацией труда и Агентством по ядерной энергии Организации экономического сотрудничества и развития.

Секретарь НКДАР ООН подчеркнула важность обновления и более широкого распространения буклета ЮНЕП «Радиация: эффекты и источники». Она сообщила о переводе его на хинди, индонезийский язык и фарси, а также планах Болгарии, Италии и Польши опубликовать его на языках своих стран. Она также представила план секретариата НКДАР ООН на будущее, в том числе сообщила о начале работы над новой стратегией Комитета на 2025–2029 гг., проект которой должен быть представлен на утверждение 71-й сессии Комитета в 2024 г.

Председатель секции высказала пожелание о разработке мобильного приложения для НКДАР ООН.

Во время секции рассматривался вопрос вовлечения молодых специалистов, работающих в области радиологической защиты и радиационной безопасности, в деятельность Комитета.

Заключение

Программа прошедшей 19–23 июня 2023 г. 70-й сессии НКДАР ООН включала обсуждение пяти промежуточных документов R.757 «Повторные первичные раки после радиотерапии», R.758 «Эпидемиологические исследования радиации и рака» и R.759 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения». Рабочая группа также рассмотрела промежуточные отчёты по новым проектам R.760 «Оценка воздействия ионизирующего излучения на развитие заболеваний системы кровообращения» и R.761 «Влияние ионизирующего излучения на нервную систему».

В этой связи необходимо отметить, что российские ученые продолжают вносить существенный вклад в подготовку вышеуказанных документов, базируясь на опыте и уникальных данных, полученных отечественными специалистами. В рамках текущих отчётов Комитета представлены данные многолетних клинических и эпидемиологических обобщений российских ученых по результатам наблюдений за состоянием персонала атомных предприятий и последствий аварийного облучения населения. За прошедшие 15 лет с момента выхода последнего отчёта НКДАР по оценке источников и доз облучения человека российскими специалистами проведены исследования большого объема, собраны и проанализированы уникальные материалы по

облучению населения на территориях расположения площадок ядерного наследия. Представляется важным обсуждение этих материалов в российском научном сообществе для достойного представления результатов этих исследований в обновленных документах НКДАР ООН.

Был также рассмотрен промежуточный отчёт Комитета «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению». Необходимо отметить, что с учетом долгосрочного характера деятельности НКДАР ООН по сбору данных по облучению персонала и населения, а также того факта, что данные аккумулируются в разных ведомствах Российской Федерации, необходимо рассмотреть вопрос об официальном утверждении межведомственной рабочей группы по сбору данных для НКДАР ООН.

Также были обсуждены и приняты программы работы Комитета на период до 2029 г. и рабочие материалы «Термины, используемые Научным комитетом по действию атомной радиации». Обсуждены различные аспекты стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности Комитета на период 2020–2024. По итогам работы сессии подготовлен отчёт Генеральной Ассамблеи ООН.

Следующая 71-я сессия НКДАР ООН запланирована на 20–24 мая 2024 г.

Благодарность. Авторы благодарят Н.С. Котову (УНПЦ РМ ФМБА России) за помощь в подготовке статьи, В.К. Иванова (МРНЦ им. А.Ф. Цыба), Д.Е. Калинин (СБН Центра ФМБА России), И.В. Мильбо (СБН Центра ФМБА России), А.Р. Тахаюва (СБН Центра ФМБА России) за консультации по документам НКДАР ООН.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Sources: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A-E. UNSCEAR 1958 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations, New York, 1958.
2. 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., Тахаюв 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.
3. Аклеев А.В., Азизова Т.В., Карпикова Л.А., Киселев С.М., Кононенко Д.В., Мелихова Е.М., Романов В.В., Романов С.А., Тахаюв Р.М., Усольцев В.Ю., Шинкарев С.М. Итоги 69-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 9–13 мая 2022 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 5. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-24-32.
4. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Sources: Report to the General Assembly, Scientific Annex B. UNSCEAR 2008 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.10.XI.3. United Nations, New York, 2010.
5. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Effects: Scientific Annexes C, D and E. UNSCEAR 2008 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.11.IX.3. United Nations, New York, 2011.
6. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly and Scientific Annexes A, B, C and D. UNSCEAR 2016 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.17.IX.1. United Nations, New York, 2017.
7. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly and Scientific Annex A: Levels and effects of Radiation Exposure Due to the Nuclear Accident after the 2011 Great East-Japan Earthquake and Tsunami. UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.14.IX.1. United Nations, New York, 2013.
8. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume II: Scientific Annex B. UNSCEAR 2020/2021 Report. Annex B: Levels and Effects of Radiation Exposure Due to the Accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station: Implications of Information Published Since the UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.21.IX.2. United Nations, New York, 2021a.
9. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2019 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B: Lung Cancer from Exposure to Radon. New York: United Nations, 2020. 100 p. eISBN 978-92-1-005136-1.

REFERENCES

1. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Sources: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A-E. UNSCEAR 1958 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations, New York, 1958.
2. 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., Takhaouov R.M., Usoltsev V.Yu., Shinkarev S.M. 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). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;1 (In Russ.) DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-11-18.
3. Akleyev A.V., Azizova T.V., Karpikova L.A., Kiselev S.M., Kononenko D.V., Melikhova E.M., Romanov V.V., Romanov S.A., Takhaouov R.M., Usoltsev V.Yu., Shinkarev S.M. Results of the 69-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 9-13 May, 2022). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;5 (In Russ.) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-24-32.
4. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Sources: Report to the General Assembly, Scientific Annex B. UNSCEAR 2008 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.10.XI.3. United Nations, New York, 2010.
5. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Effects: Scientific Annexes C, D and E. UNSCEAR 2008 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.11.IX.3. United Nations, New York, 2011.
6. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly and Scientific Annexes A, B, C and D. UNSCEAR 2016 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.17.IX.1. United Nations, New York, 2017.
7. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly and Scientific Annex A: Levels and Effects of Radiation Exposure Due to the Nuclear Accident after the 2011 Great East-Japan Earthquake and Tsunami. UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.14.IX.1. United Nations, New York, 2013.
8. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume II: Scientific Annex B. UNSCEAR 2020/2021 Report. Annex B: Levels and Effects of Radiation Exposure Due to the Accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station: Implications of Information Published Since the UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations Sales Publication E.21.IX.2. United Nations, New York, 2021a.
9. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2019 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B: Lung Cancer from Exposure to Radon. New York, United Nations, 2020. 100 p. eISBN 978-92-1-005136-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

А.К. Чигасова^{1,2,3}, М.В. Пустовалова^{1,4}, А.А. Осипов², С.А. Корнева⁵, П.С. Еремин⁶,
Е.И. Яшкина^{1,2}, М.А. Игнатов^{1,2}, Ю.А. Федотов^{1,2}, Н.Ю. Воробьева^{1,2}, А.Н. Осипов^{1,2}

ПОСТРАДИАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ФОКУСОВ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ БЕЛКОВ H2AX И АТМ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА, ОБЛУЧЕННЫХ РЕНТГЕНОВСКИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ В МАЛЫХ ДОЗАХ

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

² Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

⁴ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Московская область, Долгопрудный

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Наталья Юрьевна Воробьева, e-mail: nuv.rad@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение закономерностей изменений количества фокусов фосфорилированных белков репарации двунитевых разрывов ДНК H2AX (γ H2AX) и АТМ (pATM) в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках (МСК) человека через 1–48 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозах 40, 80, 160 и 250 мГр.

Материал и методы: В работе использовали первичную культуру МСК человека, полученную из коллекции ООО «БиолоТ» (Россия). Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 40 мГр/мин, напряжении 100 кВ, токе трубки 0,8 мА, фильтре 1,5 мм Al, и температуре 4 °С. Для количественной оценки фокусов γ H2AX и pATM было проведено иммуноцитохимическое окрашивание с использованием антител к γ H2AX и pATM соответственно. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали *t*-критерия Стьюдента.

Результаты: В ходе проведенных исследований было показано, что кинетики изменений количества фокусов γ H2AX после облучения в дозах 160 и 250 мГр и малых (40–80 мГр) дозах существенно отличаются. В отличие от существенного (на 50–60 %) снижения количества фокусов γ H2AX, наблюдаемого через 6 ч после облучения в дозах 160 и 250 мГр, после облучения в малых дозах значимого снижения фокусов γ H2AX в эту временную точку не наблюдалось. Анализ сококализации фокусов γ H2AX с фокусами pATM свидетельствует о том, что механизмы поддержания высокого количества фокусов γ H2AX через 24–48 ч после облучения в малых дозах являются АТМ независимыми. Выдвинута гипотеза, объясняющая феномен поддержания количества фокусов γ H2AX через 24–48 ч после облучения в малых дозах репликативным стрессом, обусловленным стимуляцией пролиферации на фоне гиперпродукции свободных радикалов, в результате чего происходит дополнительное образование двунитевых разрывов ДНК и фосфолирование H2AX киназой ATR.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, γ H2AX, pATM, двунитевые разрывы ДНК, рентгеновское излучение, малые дозы

Для цитирования: Чигасова А.К., Пустовалова М.В., Осипов А.А., Корнева С.А., Еремин П.С., Яшкина Е.И., Игнатов М.А., Федотов Ю.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н. Пострадиационные изменения количества фокусов фосфорилированных белков H2AX и АТМ в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных рентгеновским излучением в малых дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 15–19. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-15-19

А.К. Chigasova^{1,2,3}, M.V. Pustovalova^{1,4}, A.A. Osipov², S.A. Korneva⁵, P.S. Eremin⁶,
E.I. Yashkina^{1,2}, M.A. Ignatov^{1,2}, Yu.A. Fedotov^{1,2}, N.Yu. Vorobyeva^{1,2}, A.N. Osipov^{1,2}

Post-Radiation Changes in The Number of Phosphorylated H2AX and ATM Protein Foci in Low Dose X-Ray Irradiated Human Mesenchymal Stem Cells

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

² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

³ Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow region, Dolgoprudny, Russia

⁵ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁶ National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Contact person: N.Yu. Vorobyeva, e-mail: nuv.rad@mail.ru

ABSTRACT

Aim: To study the patterns of changes in the number of foci of phosphorylated DNA double-strand break repair proteins H2AX (γ H2AX) and ATM (pATM) in cultured human mesenchymal stem cells (MSCs) 1–48 hours after exposure to X-ray radiation at doses of 40, 80, 160 and 250 mGy.

Material and methods: We used the primary culture of human MSCs, obtained from the collection of LLC “BioLoT” (Russia). Cells were irradiated using a RUB RUST-M1 X-ray biological unit (Diagnostika-M LLC, Moscow, Russia) equipped with two X-ray emitters at a dose rate of 40 mGy/min (voltage of 100 kV, an anode current of 8 mA, and a 1.5 mm Al filter) and 4 °C temperature. To quantify the yield of γ H2AX and pATM foci immunocytochemical staining was carried out with the use of γ H2AX and pATM antibody respectively. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the statistical software package Statistica 8.0 (StatSoft). To assess the significance of differences between samples, Student’s t-test was used.

Results: It was shown that the kinetics of changes in the number of γ H2AX foci after irradiation at doses of 160 and 250 mGy and low (40–80 mGy) doses are significantly different. In contrast to the significant (50–60 %) decrease in the number of γ H2AX foci observed 6 hours after irradiation at doses of 160 and 250 mGy, after irradiation at low doses, no significant decrease in γ H2AX foci was observed at this time point. Analysis of the colocalization of γ H2AX foci with pATM foci indicates that the mechanisms for maintaining a high number of γ H2AX foci 24–48 hours after low-dose irradiation are ATM independent. A hypothesis has been put forward to explain the phenomenon of maintaining the number of γ H2AX foci 24–48 hours after irradiation in low doses by replicative stress caused by stimulation of proliferation against the background of hyperproduction of free radicals, resulting in additional formation of DNA double-strand breaks and phosphorylation of H2AX by ATR kinase.

Keywords: *mesenchymal stem cells, γ H2AX, pATM, DNA double-strand breaks, X-ray radiation, low doses*

For citation: Chigasova AK, Pustovalova MV, Osipov AA, Korneva SA, Eremin PS, Yashkina EI, Ignatov MA, Fedotov YuA, Vorobyeva NYu, Osipov AN. Post-Radiation Changes in The Number of Phosphorylated H2AX and ATM Protein Foci in Low Dose X-Ray Irradiated Human Mesenchymal Stem Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(1):15–19. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-15-19

Введение

В настоящее время наиболее хорошо исследованным и охарактеризованным типом клеток, используемым в регенеративной медицине, являются мультипотентные мезенхимные стволовые (стромальные) клетки (МСК). МСК описываются в литературе как субстратзависимые фибробластоподобные клетки, обладающие клоногенными свойствами и способностью к самоподдержанию [1, 2]. Они экспрессируют определенный набор поверхностных маркеров, большинство которых являются общим с фибробластами [3], обладают мультипотентностью и, при соответствующей индукции, способны дифференцироваться в ортодоксальных направлениях (остео-, хондро- и адипогенном) [2]. При определенных условиях МСК способны также дифференцироваться в эндотелиальном, миогенном, нейрональном направлениях [4, 5].

В клинической практике клеточная терапия нередко сопровождается различными рентгеновскими диагностическими процедурами, во время которых происходит облучение тканей в малых дозах (до 100 мГр). Несмотря на уже большое количество работ по изучению влияния облучения в малых дозах на МСК [6], до сих пор остается много вопросов. В частности, недостаточно изучены особенности репарации критических повреждений ДНК-двунитевых разрывов (ДР). ДР составляют относительно небольшую часть радиационно-индуцированных повреждений ДНК, но именно они являются основным триггером, определяющим дальнейшую судьбу клетки. Клеточный ответ на воздействие ионизирующего излучения напрямую зависит от числа накопленных ДР ДНК и может включать такие процессы, как остановка клеточного цикла, активация процессов репарации ДНК и запуск программ клеточной гибели или старения [7–9].

В клетках млекопитающих после распознавания ДР ДНК происходят пространственно-локализованные процессы множественной модификации гистоновых белков, ведущие к изменению конформационной структуры хроматина и обеспечивающие условия для работы ферментов репарации. Среди наиболее изученных – фосфорилирование корового гистона H2AX по серину-139, осуществляемое киназами ATM (ataxia telangiectasia mutated), ATR (ataxia telangiectasia and Rad3-related) и

DNA-ПК (DNA-dependent protein kinase), которые относятся к семейству фосфоинозитид-3-киназ [10]. При этом формируются динамические микроструктуры, получившие название фокусов фосфорилированного гистона H2AX (γ H2AX) и состоящие из нескольких тысяч копий этого белка [7]. Необходимо отметить, что при физиологических условиях основной киназой, фосфорилирующей H2AX вокруг ДР, индуцированных ионизирующим излучением, является ATM [11, 12], в то время как ATR отвечает преимущественно за процессинг ДР, образующихся в результате коллапса репликативных вилок [13, 14], а DNA-ПКcs осуществляет быстрое фосфорилирование H2AX в экстремальных условиях [15]. После распознавания ДР киназа ATM активируется путем аутофосфорилирования по серину-1981 [16]. ATM также является центральной киназой, фосфорилирующей ключевые белки (Chk1, Chk2, Rad17, NBS1, BRCA1, BLM, SMC1, 53BP1, MDC1, p53, MDM2 и т.д.), вовлеченные в формирование клеточного отклика на воздействие ионизирующего излучения: задержка клеточного цикла, репарация, клеточная гибель [17, 18].

Ранее нами были изучены закономерности ATM зависимого фосфорилирования гистона H2AX в МСК во временном диапазоне от 5 мин до 4 ч после облучения рентгеновским излучением в малых дозах [19].

Цель работы: изучение закономерностей изменений количества фокусов фосфорилированных белков H2AX и ATM в культивируемых МСК человека через 1–48 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозах 40, 80, 160 и 250 мГр.

Материал и методы**Культура клеток и условия культивирования**

В работе использовали первичную культуру МСК из жировой ткани человека 5–6 пассажа, полученную из коллекции ООО «БиолоТ» (Россия). Для экспериментов клетки культивировали в среде DMEM (1 г/л глюкозы) (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Thermo Fisher Scientific, США) в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °C, 5 % CO₂) в течение 3 пассажей, со сменой среды один раз в три дня.

Облучение

Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 40 мГр/мин, напряжении 100 кВ, токе излучателя 0,8 мА, фильтре 1,5 мм Al, и температуре 4 °С (для охлаждения использовались термогранулы LAB ARMOR BEADS). Погрешность отпущаемой дозы не превышала 15 %. После облучения клетки инкубировали в стандартных условиях CO₂ инкубатора (37 °С, 5 % CO₂) в течение 1–48 ч.

Иммуноцитохимический анализ

Клетки на покровных стеклах фиксировали параформальдегидом (4 %-ный раствор в фосфатно-солевом буфере, pH 7,4) в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4). Пермеабелизировали 0,3 % Тритон-Х100 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 2 % бычьего сывороточного альбумина для блокирования неспецифического связывания. Слайды инкубировали с первичными антителами (кроличьи моноклональные антитела к белку γ H2AX (Merck-Millipore, США) в разведении 1/200 и мышьиные моноклональные антитела к фосфорилированному по серину-1981 белку ATM (Merck-Millipore, США) в разведении 1/200 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем слайды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4) и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч с вторичными антителами IgG (H+L), конъюгированными с флуорохромами (антитела козы к белкам мыши, конъюгированные с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, США), в разведении 1/600 и антитела козы к белкам кролика, конъюгированные с Alexa Fluor 555 (Merck-Millipore, США), в разведении 1/600) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. Для окраски ДНК и предотвращения фотовыцветания использовали содержащую DAPI заключающую среду ProLong Gold (Life Technologies, США). Визуализацию, документирование и обработку иммуноцитохимических микроизображений осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенный видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (возбуждение 340–380 нм и эмиссия 435–485 нм), V-2E/C (возбуждение 465–495 нм и эмиссия 515–555 нм) и Y-2E/C (возбуждение 540–580 нм и эмиссия 600–660 нм). Анализировали не менее 200 клеток на точку. Количество фокусов подсчитывали вручную.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали *t*-критерия Стьюдента. Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов \pm стандартная погрешность среднего ($M \pm SEM$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования кинетик изменения количества фокусов γ H2AX, pATM и их солокализации в культивируемых МСК человека после облучения в дозах 40, 80, 160 и 250 мГр представлены на рис. 1. Было

показано, что через 1 ч после облучения в дозе 250 мГр наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества фокусов γ H2AX, после чего в течение последующих 5 ч происходит уменьшение их количества до ~ 50 % от числа, наблюдаемого в точке максимума. В целом, кинетика изменений количества фокусов γ H2AX в МСК после облучения в дозе 250 мГр сходна с характером изменений числа γ H2AX, полученным на фибробластах человека, облученных рентгеновским излучением в той же дозе [20]. Уменьшение дозы до 160 мГр отражается на кинетике процесса: снижение количества фокусов γ H2AX происходит более медленно и через 6 ч после облучения остается уже ~ 60 % фокусов от количества регистрируемого через 1 ч после облучения. Дальнейшее снижение дозы рентгеновского излучения до 40 и 80 мГр (диапазон малых доз) приводит к тому, что количество фокусов γ H2AX статистически достоверно не уменьшается через 6 ч после облучения (рис. 1). Более того, количество фокусов γ H2AX остается повышенным вплоть до 48 ч после облучения.

Результаты анализа фокусов фосфорилированной киназы ATM (pATM) и их солокализации с фокусами γ H2AX свидетельствуют о том, что через 1 ч после облучения в дозе 250 мГр количество фокусов pATM, солокализованных с фокусами γ H2AX, составляло почти 80 % от количества фокусов γ H2AX (рис. 1). Затем через 4–48 ч после облучения этот показатель снижается до 45–60 %. Обращает на себя внимание тот факт, что фокусы pATM, как правило, солокализованы с γ H2AX. В то время как фокусы γ H2AX часто несолокализованы с pATM. То есть в этих случаях фосфорилирование H2AX происходит без участия ATM другими киназами (ATR или DNA-PK).

После облучения в дозах 80 и 40 мГр максимум активности ATM наблюдался через 1 ч (65 % солокализации), после чего через 24–48 ч отмечалось снижение солокализованных с γ H2AX фокусов pATM до 40 % (80 мГр) и 35 % (40 мГр) (рис. 1). Это свидетельствует о том, механизмы поддержания высокого количества фокусов γ H2AX через 24–48 ч после облучения в малых дозах являются ATM независимыми.

В качестве гипотезы, объясняющей феномен поддержания высокого количества фокусов γ H2AX через 24–48 ч после облучения в малых дозах, можно предположить дополнительное фосфорилирование H2AX киназой ATR. Эта киназа активируется преимущественно в фазе S в ответ на коллапс репликативных вилок или появление фрагментов однонитевой ДНК в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов [21]. В отличие от ATR, активность ATM в фазе S существенно не меняется, а спонтанное фосфорилирование ATM наблюдается редко [22]. Одновременная гиперпродукция свободных радикалов, часто наблюдаемая после воздействия ионизирующего излучения в малых дозах [23, 24], и стимуляция пролиферации МСК может приводить к репликативному стрессу и генерации вторичных метаболических ДР. Феномен стимуляции пролиферации малыми дозами рентгеновского излучения (50 и 75 мГр) был показан ранее для МСК костного мозга крыс [25]. В пользу выдвинутой гипотезы говорит и факт снижения активности ATM через 24–48 ч после облучения. Важно отметить, что ДР, возникающие в результате коллапса репликативных вилок, репарируются путем медленного, но более корректного механизма гомологичной рекомбинации [26] и поэтому, в целом, представляют меньшую опасность для дальнейшей судьбы клетки, по сравнению с радиационно-индуцированными ДР.

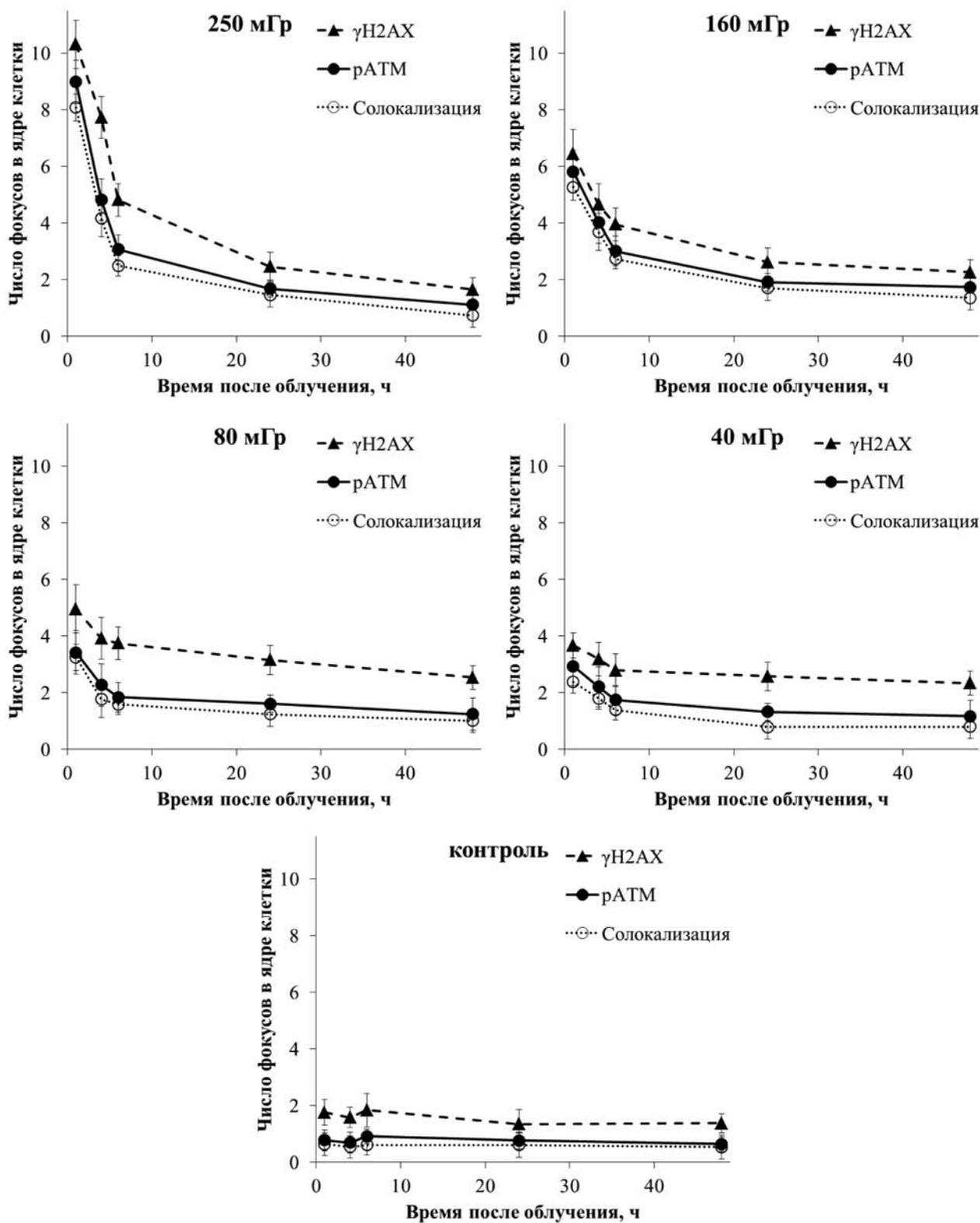


Рис. 1. Кинетики изменений количества фокусов фосфорилированных белков H2AX (γ H2AX) и ATM (pATM) и их солокализации в ядрах мезенхимальных стволовых клеток человека через 1–48 ч после воздействия рентгеновского излучения в разных дозах

Fig. 1. Kinetics of changes in the number of phosphorylated H2AX (γ H2AX) and ATM (pATM) protein foci their colocalization in the nuclei of human mesenchymal stem cells 1-48 hours after X-ray exposure at different doses

Заключение

В ходе проведенных исследований было показано, что кинетики изменений количества фокусов γ H2AX после облучения в средних (160 и 250 мГр) и малых (40–80 мГр) дозах существенно отличаются. В отличие от существенного (на 50–60 %) снижения количества фокусов γ H2AX, наблюдаемого через 6 ч после облучения в дозах 160 и 250 мГр, после облучения в малых дозах значимого снижения фокусов γ H2AX в эту временную точку не наблюдалось. Анализ солокализации фокусов

γ H2AX с фокусами pATM свидетельствует о том, что механизмы поддержания высокого количества фокусов γ H2AX через 24–48 ч после облучения в малых дозах являются ATM независимыми. Выдвинута гипотеза, объясняющая феномен поддержания количества фокусов γ H2AX через 24–48 ч после облучения в малых дозах репликативным стрессом, обусловленным стимуляцией пролиферации на фоне гиперпродукции свободных радикалов, в результате чего происходит дополнительное образование ДР и фосфорирование H2AX киназой ATR.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Mastrolia I., Foppiani E.M., Murgia A., Candini O., Samarelli A.V., Grisendi G., et al. Challenges in Clinical Development of Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Concise Review. *Stem. Cells. Transl. Med.* 2019;8;11:1135-1148. doi: 10.1002/sctm.19-0044.
- Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem. Cells.* 2019;37;7:855-864. doi: 10.1002/stem.3016.
- Smolinska A., Bzinkowska A., Rybkowska P., Chodkowska M., Sarnowska A. Promising Markers in the Context of Mesenchymal Stem/Stromal Cells Subpopulations with Unique Properties. *Stem. Cells. Int.* 2023;2023:1842958. doi: 10.1155/2023/1842958.
- Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., et al. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Engineering.* 2001;7;2:211-228. doi: 10.1089/107632701300062859.
- Oswald J., Boxberger S., Jorgensen B., Feldmann S., Ehninger G., Bornhauser M., et al. Mesenchymal Stem Cells Can Be Differentiated into Endothelial Cells in Vitro. *Stem. Cells.* 2004;22;3:377-84. doi: 10.1634/stemcells.22-3-377.
- Пустовалова М.В., Грехова А.К., Осипов А.Н. Мезенхимальные стволовые клетки: эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т.58, № 4. С. 352-362. doi: 10.1134/s086980311804015x. [Pustovalova M.V., Grekhova A.K., Osipov A.N. Mesenchymal Stem Cells: Effects of Exposure to Ionizing Radiation in Low Doses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2018;58;4:352-362. doi: 10.1134/s086980311804015x (In Russ.).]
- Bushmanov A., Vorobyeva N., Molodtsova D., Osipov A.N. Utilization of DNA Double-Strand Breaks for Biodosimetry of Ionizing Radiation Exposure. *Environmental Advances.* 2022;8. doi: 10.1016/j.envadv.2022.100207.
- Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Fedotov Y., Molodtsova D., et al. Residual Foci of DNA Damage Response Proteins in Relation to Cellular Senescence and Autophagy in X-Ray Irradiated Fibroblasts. *Cells.* 2023;12;8. doi: 10.3390/cells12081209.
- Belov O., Chigasova A., Pustovalova M., Osipov A., Eremin P., Vorobyeva N., et al. Dose-Dependent Shift in Relative Contribution of Homologous Recombination to DNA Repair after Low-LET Ionizing Radiation Exposure: Empirical Evidence and Numerical Simulation. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023;45;9:7352-73. doi: 10.3390/cimb45090465.
- Georgoulis A., Vorgias C., Chrousos G., Rogakou E. Genome Instability and γ H2AX. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18;9. doi: 10.3390/ijms18091979.
- Burma S., Chen B.P., Murphy M., Kurimasa A., Chen D.J. ATM Phosphorylates Histone H2AX in Response to DNA Double-Strand Breaks. *J. Biol. Chem.* 2001;276;45:42462-7. doi: 10.1074/jbc.C100466200.
- Stiff T., O'Driscoll M., Rief N., Iwabuchi K., Loblrich M., Jeggo P.A. ATM and DNA-PK Function Redundantly to Phosphorylate H2AX after Exposure to Ionizing Radiation. *Cancer Res.* 2004;64;7:2390-6.
- Zhou B.B., Elledge S.J. The DNA Damage Response: Putting Checkpoints in Perspective. *Nature.* 2000;408;6811:433-439. doi: 10.1038/35044005.
- O'Driscoll M., Ruiz-Perez V.L., Woods C.G., Jeggo P.A., Goodship J.A. A Splicing Mutation Affecting Expression of Ataxia-Telangiectasia and Rad3-Related Protein (Atr) Results in Seckel Syndrome. *Nature Genetics.* 2003;33;4:497-501. doi: 10.1038/ng1129.
- Reitsem T., Klokov D., Banath J.P., Olive P.L. DNA-PK Is Responsible for Enhanced Phosphorylation of Histone H2AX under Hypertonic Conditions. *DNA Repair (Amst).* 2005;4;10:1172-1181. doi: 10.1016/j.dnarep.2005.06.005.
- Shibata A., Jeggo P.A. ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. *Genes.* 2021;12;9. doi: 10.3390/genes12091370.
- Lee J.H., Paull T.T. Activation and Regulation of ATM Kinase Activity in Response to DNA Double-Strand Breaks. *Oncogene.* 2007;26;56:7741-7748. doi: 10.1038/sj.onc.1210872.
- Kurz E.U., Lees-Miller S.P. DNA Damage-Induced Activation of ATM and ATM-Dependent Signaling Pathways. *DNA Repair (Amst).* 2004;3;8-9:889-900. doi: 10.1016/j.dnarep.2004.03.029.
- Osipov A.N., Pustovalova M., Grekhova A., Eremin P., Vorobyova N., Pulin A., et al. Low Doses of X-Rays Induce Prolonged and ATM-Independent Persistence of GammaH2AX foci in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Oncotarget.* 2015;6;29:27275-87. doi: 10.18632/oncotarget.4739.
- Грехова А.К., Еремин П.С., Осипов А.Н., Еремин И.И., Пустовалова М.В., Озеров И.В. и др. Замедленные процессы образования и деградации фокусов γ H2ax в фибробластах кожи человека, подвергшихся воздействию рентгеновского излучения в малых дозах // Радиационная биология Радиоэкология. 2015;55(4):395-401. doi: 10.7868/s0869803115040037. [Grekhova A.K., Eremin P.S., Osipov A.N., Eremin I.I., Pustovalova M.V., Ozerov I.V., et al. Slow Processes of Formation and Degradation of γ H2ax Foci in Human Skin Fibroblasts Exposed to Low-Dose X-Ray Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2015;55;4:395-401. doi: 10.7868/s0869803115040037. (In Russ.).]
- Biswas H., Makinwa Y., Zou Y. Novel Cellular Functions of ATR for Therapeutic Targeting: Embryogenesis to Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24;14. doi: 10.3390/ijms241411684.
- Suzuki K., Okada H., Yamauchi M., Oka Y., Kodama S., Watanabe M. Qualitative and Quantitative Analysis of Phosphorylated ATM Foci Induced by Low-Dose Ionizing Radiation. *Radiat Res.* 2006;165;5:499-504. doi: 10.1667/RR3542.1.
- Large M., Reichert S., Hehlhans S., Fournier C., Rodel C., Rodel F. A Non-Linear Detection of Phospho-Histone H2AX in EA.hy926 Endothelial Cells Following Low-Dose X-Irradiation Is Modulated by Reactive Oxygen Species. *Radiat Oncol.* 2014;9;80. doi: 10.1186/1748-717X-9-80.
- Baulch J.E., Craver B.M., Tran K.K., Yu L., Chmielewski N., Allen B.D., et al. Persistent Oxidative Stress in Human Neural Stem Cells Exposed to Low Fluences of Charged Particles. *Redox Biology.* 2015;5:24-32. doi: 10.1016/j.redox.2015.03.001.
- Liang X., So Y.H., Cui J., Ma K., Xu X., Zhao Y., et al. 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;3:380-386.
- Petermann E., Helleday T. Pathways of Mammalian Replication Fork Restart. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2010;11;10:683-687. doi: 10.1038/nrm2974.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследования выполнены при поддержке РФФИ (проект № 23-14-00078).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. The research was carried out with the support of the RNF (project No. 23-14-00078).

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

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

В.А. Аникина¹, С.С. Сорокина¹, А.Е. Шемяков^{1,2}, Е.А. Замятина¹, Н.Р. Попова¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛОКАЛЬНОГО ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 30 ГР НА МЫШЕЙ ЛИНИЙ BALB/c И C57BL/6

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Московская область, Пушкино

² Филиал «Физико-технический центр» Физического института им. П.Н. Лебедева РАН, Московская область, Протвино

Контактное лицо: Нелли Рустамовна Попова, e-mail: nellipopovaran@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить влияние локального протонного излучения в дозе 30 Гр на мышей линий Balb/c и C57BL/6 по степени и динамике формирования лучевого ожога, изменению массы тела и количества элементов периферической крови.

Материал и методы: Эксперименты были проведены на недепигментированных самцах мышей возрастом 7–8 нед, двух линий: Balb/c и C57BL/6 ($n=15$). Локальное облучение кожи было проведено с дорсальной стороны животных сканирующим пучком протонов в расширенном пике Брэгга в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино) в дозе 30 Гр с энергией протонов 87,8 МэВ. Во время сеанса облучения животные подвергались внутривенной наркотизации с использованием комбинации препаратов «Золетил 100» (Virbac, Франция) и «Ксила» (Interchemie, Нидерланды) в подобранном нами ранее соотношении 1:3 (20–40 мг/кг). Фотофиксацию радиационно-индуцированных повреждений кожи проводили еженедельно в течение 70 сут. Осмотр животных с целью фиксации клинических проявлений радиационного дерматита (лучевого ожога), согласно международной классификации RTOG проводили ежедневно в течение 21 сут с момента облучения. Оценку динамики веса мышей проводили за 1 сут до облучения, далее – еженедельно (70 сут). Забор крови проводили из хвостовой вены путем отрезания кончика хвоста, после чего проводили анализ крови на гематологическом анализаторе DH36 Vet (Dymind, China) за 1 сут до облучения, через 1 и 3 сут после облучения, и далее – еженедельно (70 сут). Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты: В данном исследовании по оценке влияния однократного локального воздействия протонного излучения в дозе 30 Гр при анализе степени и динамики формирования ожогов было показано, что у линии мышей Balb/c частота проявления и степень формирования радиационного дерматита выше, чем у C57BL/6. Анализ массы тела мышей после лучевого воздействия выявил отсутствие достоверного снижения у обеих линий мышей. Сравнительный анализ количества тромбоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина у обеих линий мышей не выявил изменений, при этом отмечается тенденция к снижению количества лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов в группе облучённых мышей Balb/c относительно контроля, в то время как в группе облучённых мышей линии C57BL/6 количество лимфоцитов выше, чем в контрольной группе.

Заключение: Было показано, что мыши линии Balb/c обладают более высокой радиочувствительностью в отличие от мышей линии C57BL в ответ на однократное локальное протонное излучение в дозе 30 Гр.

Ключевые слова: протонное излучение, радиационный дерматит, лучевой ожог, гематологический анализ, мыши линий BALB/c и C57BL/6

Для цитирования: Аникина В.А., Сорокина С.С., Шемяков А.Е., Замятина Е.А., Попова Н.Р. Сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30 гр на мышей линий BALB/c и C57BL/6 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 20–27. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-20-27

В.А. Anikina¹, S.S. Sorokina¹, A.E. Shemyakov^{1,2}, E.A. Zamyatina¹, N.R. Popova¹

Comparative Assessment of the Effect of Local Proton Radiation with a Dose of 30 Gy in BALB/c and C57BL/6 Mice

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Moscow Region, Pushchino, Russia

² Branch “Physio-Technical Center” of the P.N. Lebedev Physical Institute, Moscow Region, Protvino, Russia

Contact person: N.R. Popova, e-mail: nellipopovaran@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of local proton irradiation at a dose of 30 Gy on Balb/c and C57BL/6 mice in terms of the degree and dynamics of radiation-induced skin damage formation, changes in body weight and peripheral blood elements count.

Material and methods: Experiments were performed on non-depilated male mice aged 7–8 weeks from two strains: Balb/c and C57BL/6 ($n=15$). Local irradiation of the skin was carried out on the dorsal side of the animals using a scanning proton beam at an extended Bragg peak in the proton therapy complex «Prometheus» of the LPI Physico-technical Centre (Protvino) at a dose of 30 Gy with a proton energy of 87.8 MeV. During the irradiation session, animals were subjected to intraperitoneal anesthesia using a combination of Zoletil 100 (Virbac, France) and Xyla (Interchemie, Netherlands) in a previously determined ratio 1:3 (20–40 mg/kg). Photographic documentation of radiation-induced skin damage was performed weekly for 70 days. Animals were examined daily for clinical manifestations of radiation-induced skin damage formation according to the RTOG international scale for 21 days following irradiation. The body weight dynamics of mice were evaluated one day before irradiation and then weekly for 70 days. Blood samples were collected from the tail vein by cutting the tip of the tail and analyzed using a DH36 Vet hematology analyzer (Dymind, China) one day before irradiation, one day and three days after irradiation, and weekly thereafter for 70 days. Experimental data were presented as mean \pm standard deviation ($M \pm SD$).

Results: In this study, the impact of a single local exposure to proton radiation at a dose of 30 Gy on the degree and dynamics of radiation-induced skin damage formation was evaluated. It was demonstrated that Balb/c mice exhibited a higher frequency and degree of radiation-induced skin damage formation compared to the C57BL/6 mice. Analysis of body weight in mice after radiation exposure revealed no significant decrease in either mouse strain. A comparative analysis of the number of platelets, erythrocytes and hemoglobin concentration in both mouse strains did not reveal any changes, while a tendency towards a decrease in the number of leukocytes, lymphocytes, and granulocytes was observed in the irradiated Balb/c mice group compared to the control group. Conversely, in irradiated C57BL/6 mice, the number of lymphocytes was higher compared to control animals.

Conclusion: In this study, Balb/c mice exhibited higher radiosensitivity compared to C57BL mice in response to a single local proton irradiation at a dose of 30 Gy.

Keywords: proton radiation, radiation dermatitis, radiation burn, hematological analysis, BALB/c and C57BL/6 mice

For citation: Anikina VA, Sorokina SS, Shemyakov AE, Zamyatina EA, Popova NR. Comparative Assessment of the Effect of Local Proton Radiation with a Dose of 30 Gy in BALB/c and C57BL/6 Mice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):20–27. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-20-27

Введение

Лучевая терапия на протяжении вот уже более 100 лет остаётся одним из наиболее эффективных методов лечения рака, при этом последние 10 лет большое внимание уделяется протонному излучению, имеющему ряд существенных преимуществ перед стандартной фотонной лучевой терапией. Главным образом речь идёт о наличии у протонов уникального пика Брэгга, позволяющего доставить максимальную дозу излучения в зону мишени (опухоль) без превышения лучевой нагрузки на здоровые близлежащие ткани, что крайне важно при расположении таргетной области вплотную к критическим структурам. Несмотря на большие успехи в лечении сложных и глубоко залегающих опухолей, в частности у детей, существует большая вероятность развития такого осложнения, как лучевой ожог (радиационный дерматит – РД). Это явление давно описано для пациентов, проходящих курс стандартной лучевой терапии, когда вероятность возникновения РД составляет по клиническим оценкам 85–95 %. Для пациентов, проходящих курс протонной терапии, такие данные еще не накоплены, что затрудняет оценку, прогноз, профилактику и эффективное лечение РД, оставаясь нерешённой медико-социальной проблемой. Для обеспечения понимания процессов, участвующих в патогенезе РД, существует необходимость получения экспериментальной модели протон-индуцированного РД *in vivo*. Ранее нами была впервые получена модель протон-индуцированного лучевого ожога на нелинейных аутбредных мышах SHK [1]. Чтобы полностью использовать возможности представленной модели на животных, актуальным является сравнительная оценка влияния локального протонного излучения на других линиях мышей, широко применяемых в радиобиологии – Balb/c и C57BL/6.

Материал и методы

Эксперименты проведены на недепилированных самцах мышей двух линий: Balb/c ($n=15$) и C57BL/6 ($n=15$), с массой 23–25 г, возрастом 7–8 нед. Мышей содержали в поликарбонатных клетках с подстилом из опилок по 5 особей в виварии ИТЭБ РАН (г. Пущино) при температуре 22 ± 2 °С. Режим освещённости – 12 ч / 12 ч. Животные имели свободный доступ к воде и полнорационному экструдированному корму для лабораторных животных (ООО «Провими», Россия). В экспериментах следовали этическим нормам по работе с лабораторными животными по протоколу, утвержденному Комиссией по биоэтике и биологической безопасности ИТЭБ РАН (№ 30/2022 от 5 марта 2022 г.). Все исследования с участием животных в ИТЭБ РАН осуществляются согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

В качестве наркоза во время облучения использовали комбинацию препаратов «Золетил 100» (Virbac, Франция) и «Ксила» (Interchemie, Нидерланды) в соотношении 1:3 внутривенно 40 мг/кг для Balb/c и 20–25 мг/кг для мышей линии C57BL/6, поскольку последние оказались крайне чувствительными к данным препаратам.

Облучение животных проводили в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино). Ранее нами были отработаны условия получения лучевого ожога на мышах SHK при локальном облучении спины протонами в дозе 30 Гр [1]. Экспериментальная доза протонов с энергией 87,8 МэВ составила 30 Гр с размером поля облучения 10×10 мм по 90 % уровню дозы. На рис. 1 схематически представлено позиционирование животного во время сеанса облучения.

Осмотр животных проводили ежедневно в течение 21 сут с момента облучения с целью фиксации динамики и проявления лучевого ожога (радиационного дерматита). Радиационно-индуцированный дерматит оценивали в соответствии с классификацией Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [2]. Фотофиксацию животных проводили с дорсальной стороны 1 раз в 7 сут с использованием зеркальной камеры Nikon D3400 (Япония). Каталогизацию, просмотр и обработку фотографий прово-

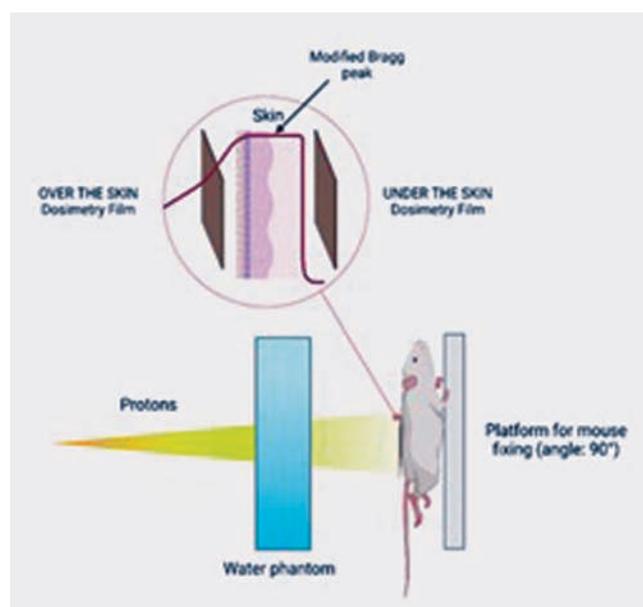


Рис. 1. Схема позиционирования животного во время сеанса облучения в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино)

Fig. 1. Scheme of animal positioning during the irradiation session in the proton therapy complex Prometheus of the LPI Physico-Technical Centre (Protvino)

дили с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health (NIH), USA).

Оценку динамики массы тела мышей проводили за 1 сут до облучения, далее – еженедельно в течение 70 сут. Измерение массы животных проводили на технических лабораторных весах (OHAUS Pioneer PX3202, Китай).

Забор крови проводили из хвостовой вены путем отрезания кончика хвоста в следующие сроки: за 1 сут до облучения, через 1 и 3 сут после облучения, и далее – еженедельно. Анализ проводили на гематологическом анализаторе DH36 Vet (Dymind, China) для определения количества лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина.

Общая схема проведения эксперимента по времени представлена на рис. 2.

Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистическую значимость отличий значений в экспериментальных группах определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как уже отмечалось, в клинической практике для оценки острого и хронического РД чаще всего применяется классификация RTOG, согласно которой реакции различной интенсивности оцениваются в диапазоне от I до IV степени. При I степени наблюдается эритема умеренной интенсивности, алопеция и сухое шелушение. При II степени обычно отмечается бледная или яркая эритема, сопровождающаяся умеренным отёком. При III степени эритема сопровождается отёком и влажным шелушением. IV степень характеризуется изъязвлением, кровотечением и некрозом. При 0-й степени кожных реакций не наблюдается, а V степень – это смерть от РД [3].

Нами была проведена сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30 Гр



Рис. 2. Временная шкала проведения эксперимента

Fig. 2. Timeline of the experiment

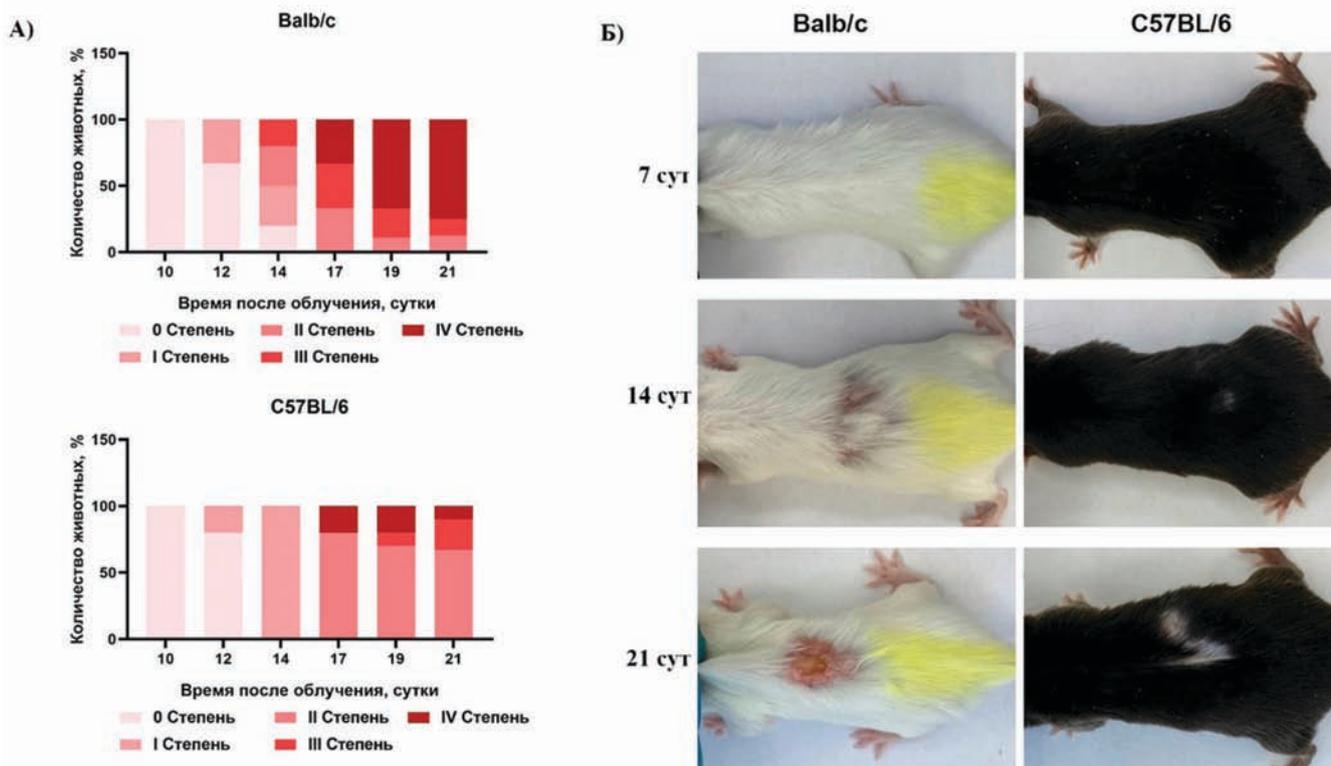


Рис. 3. Оценка степени тяжести радиационного дерматита (РД), вызванного протонным излучением в дозе 30 Гр, у мышей линий Balb/c и C57BL/6. А) Зависящее от времени изменение степени тяжести РД в %. Б) Репрезентативные фотографии дорсальной стороны тела мыши, отражающие развитие РД

Fig. 3. Assessment of the severity of radiation dermatitis (RD) induced by proton irradiation at a dose of 30 Gy in Balb/c and C57BL/6 mice. A) Time-dependent changes in the severity of RD in %. B) Representative photographs of the dorsal side of the mouse body reflecting the development of RD

на мышей линий Balb/c и C57BL/6 по степени и динамике формирования лучевого ожога в течение 70 сут (рис. 3–4). Из рис. 3 можно видеть, что в течение первых 11-ти сут во всех экспериментальных группах мышей не наблюдаются внешние проявления РД, что соответствует характерному латентному периоду [4]. Начиная с 12-х сут, в обеих облучённых группах мышей отмечаются видимые изменения кожи, соответствующие I степени РД, которые проявляются в виде алопеции и умеренной эритемы. При этом частота проявления РД у разных линий мышей отличалась: у мышей линии Balb/c она выявлялась у 33 % мышей и 20 % мышей C57BL/6. К 14-ым сут у 100 % мышей C57BL/6 были отмечены радиационно-индуцированные повреждения кожи, соответствующие I степени РД, тогда как у мышей Balb/c повреждения кожи варьировали от I до III степени. Начиная с 17-х сут у 33 % и 20 % мышей линий Balb/c и C57BL/6, соответственно, отмечалась IV степень РД, проявляющаяся в виде изъязвлений. К 21-ым сут у 75 % мышей Balb/c отмечали IV степень РД, тогда как у мышей C57BL/6 IV степень РД была отмечена только у 10 %, а у 67 % животных наблюдалась II степень. С 21-х сут после облучения оценка радиационно-индуцированных повреждений кожи проводилась только с помощью фотофиксации и оценки состояния кожи, поскольку начиная с 21-х сут оценка развития РД затруднительна из-за протекающих процессов репарации. При дальнейшем наблюдении за животными установлено, что к 70-ым сут у мышей C57BL/6 произошло заживление радиационно-индуцированного повреждения кожи и восстановление волосяного покрова (рис. 4). Однако у мышей C57BL/6 восстановившийся волосяной покров был обесцвечен, что вероятнее всего связано с радиационной гибелью меланоцитов. У мышей линии Balb/c к 70-ым сут волосяной покров на месте облучения не был восстановлен, а на коже была отмечена ярко-красная эритема, шелушение и язвы. Таким образом, было показано, что у линии мышей Balb/c частота проявления и степень формирования РД выше, чем у линии мышей C57BL/6.

В работе [5] было показано, что при облучении мышей Balb/c в дозе 36 Гр в течение 3 сут подряд (12 Гр/сут) с использованием источника рентгеновского излучения пик повреждения кожи наблюдали через 7–10 сут после облучения, а в работе [6] на той же линии мышей и при такой же схеме облучения продолжительность латентного периода составила 7 сут, а пик развития РД пришёлся на 15-ые сут. В работе [7] при облучении мышей C57BL/6 электронами высоких энергий в дозах 20 Гр или более РД развивался через 8–12 сут после облучения и переходил в тяжёлую III–IV степень через 3 нед, в то время как у мышей, получивших 15 Гр, развивался только РД лёгкой степени. Локальное облучение рентгеновскими лучами кожи боков мышей C57BL/6 в дозе 45 Гр приводило к серьёзным повреждениям кожи, проявляющимися в виде струпуев и влажного шелушения, поэтому авторы впоследствии снизили дозу облучения до 30 Гр [8]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с литературными данными, когда при локальном воздействии ионизирующего излучения (ИИ) в дозах от 20 до 45 Гр продолжительность латентного периода составляла 7–14 сут с момента облучения, при этом степень тяжести РД напрямую коррелировала с поглощенной дозой и линией мышей вне зависимости от источника ИИ.

В своей работе мы исследовали ряд параметров, каждый из которых может характеризовать ответ отдельной системы организма на воздействие локального протонного излучения. Одним из комплексных параметров,

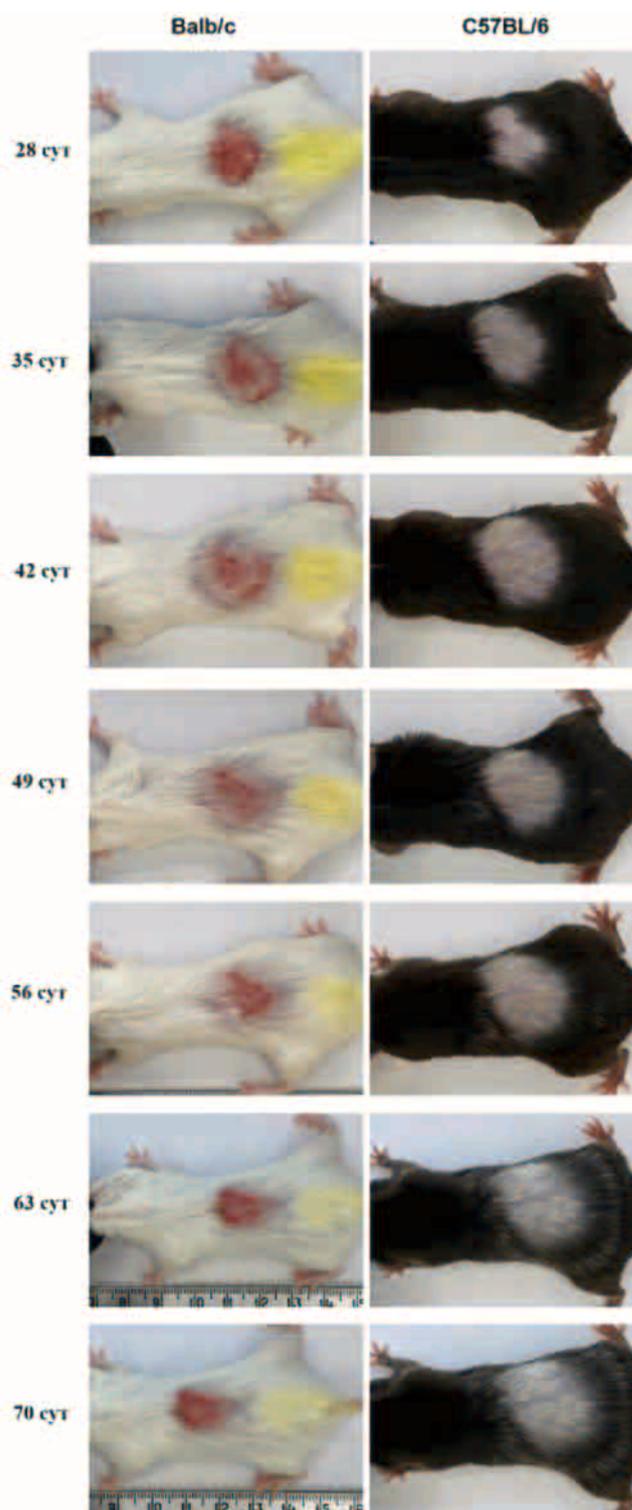


Рис. 4. Динамика самопроизвольного заживления радиационно-индуцированного повреждения кожи у мышей линий Balb/c и C57BL/6
Fig. 4. Dynamics of spontaneous healing of radiation-induced skin damage in Balb/c and C57BL/6 mice

который объективно характеризовал состояние организма в целом, было изменение массы тела мышей. Из литературы известно, что острое тотальное облучение в высоких дозах приводит к стойкому снижению массы тела вследствие как лучевой болезни, так и при наличии стресса от проводимых процедур (обездвиживание, наркотизация и др.) [9]. На рис. 5 представлено изменение массы тела мышей линии Balb/c и C57BL/6 после однократного локального воздействия протонного излу-

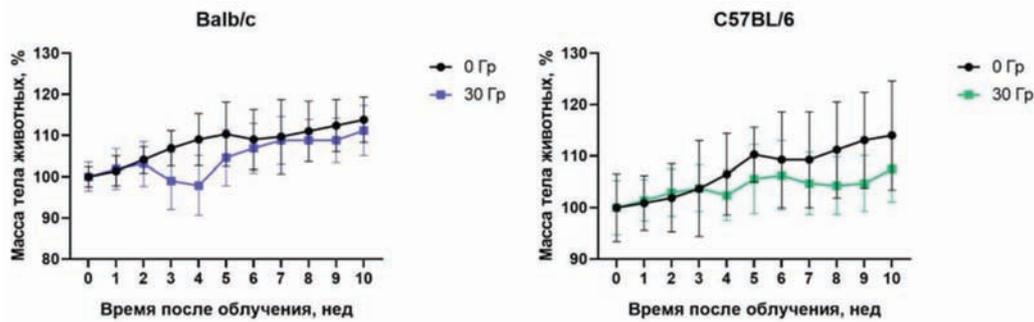


Рис. 5. Изменение массы тела мышей линий Balb/c ($n = 15$) и C57BL/6 ($n = 15$) (% $M \pm SD$) при моделировании РД, индуцированного однократным локальным протонным излучением в дозе 30 Гр

Fig. 5. Changes in body weight of Balb/c ($n = 15$) and C57BL/6 ($n = 15$) mice (% $M \pm SD$) during modeling of RD induced by a single local proton irradiation at a dose of 30 Gy

чения в дозе 30 Гр по сравнению с контрольной группой животных. В данном исследовании не зарегистрировано снижения массы тела после облучения по сравнению с контрольными животными. Во всех группах отмечался прирост массы тела в течение всего эксперимента (70 сут).

В проведенных нами ранее исследованиях было показано, что при локальном действии протонного излучения в дозе 30 Гр на аутбредных нелинейных мышей SHK к 2–3 нед после облучения наблюдалось достоверное снижение массы тела животных в экспериментальной группе мышей SHK на 12 % относительно группы необлученного контроля [1]. В представленном исследовании через 2–3 нед отмечается тенденция по временному снижению массы тела у всех облученных мышей, что может быть связано с разгаром деструктивной фазы РД. Начиная с 4 нед, отмечался прирост массы тела во всех экспериментальных группах, что может свидетельствовать об отсутствии хронического стресса, преобладании репарационных процессов в развитии РД и улучшении общего самочувствия животных.

В исследованиях [10, 11] отмечается, что изменение массы тела зависит от ряда переменных, таких как доза ионизирующего излучения, линий мышей/крыс и время оценки после воздействия. В работах [12, 13] авторами также не обнаружено влияния тотального плотно-ионизирующего излучения частицами ^{56}Fe на массу тела мышей C57BL/6 через 3, 40 и 112 сут после воздействия. Так, в работах [14, 15] на крысиной модели отмечалось снижение массы тела относительно контрольной группы в течение 9 мес после воздействия ^{56}Fe в дозе 1–4 Гр. При облучении брюшной области у крыс протонами в дозах 7,2, 8,5, 9,2 и 11,2 и рентгеновским излучением в дозах 5,6, 6,3, 7,3 и 8,6 Гр также не было отмечено изменение массы животных [16].

Влияние ИИ на систему крови изучено рядом авторов и известно, что в первую очередь происходят изменения количественного состава крови. Сравнительный анализ влияния однократного локального протонного излучения в дозе 30 Гр на количество форменных элементов крови: лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (Lym), гранулоцитов (Gran), тромбоцитов (PLT), эритроцитов (RBC) и концентрации гемоглобина (HGB) у мышей линий Balb/c и C57BL/6 представлен на рис. 6.

Показано, что в группе облученных мышей линии Balb/c наблюдается снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов относительно необлученного контроля в общем временном диапазоне (3, 28, 63–70 сут), к 70-м сут на 45, 46 и 52 % для лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов соответственно.

В группе облученных мышей линии C57BL/6 показано отсутствие значимых отличий в количестве лейкоцитов, за исключением 14 и 21 сут, тогда как количество лимфоцитов выше контрольных значений на тех же сроках наблюдения. Что касается гранулоцитов, то их уменьшение было отмечено на 7 и 42 сут, как и у мышей линии Balb/c на 28 сут. Однако к 70-ым сут количество лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов в группе облученных мышей C57BL/6 не отличалось от таковых в группе необлученных. Анализ количества тромбоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина в группах облученных мышей обеих линий также не выявил отличий от контрольных групп.

Полученные данные согласуются с данными о высокой радиочувствительности Balb/c к ряду физических факторов, главным образом к действию ИИ, что связывают, в частности, с высокой чувствительностью системы гематопоза и клеток костного мозга [17, 18]. В свою очередь, C57BL/6 имеют более активный эритропоэз в физиологических условиях и более эффективную репарацию радиационно-индуцированных разрывов ДНК [19].

Ранее нами было показано [1], что в группе облученных мышей SHK не наблюдалось достоверных изменений в количестве форменных элементов крови и отмечался значительный внутригрупповой разброс значений по всем исследуемым показателям, что может быть связано с использованием в качестве объекта исследования аутбредных нелинейных мышей SHK.

Работы по исследованию влияния тотального фотонного и протонного излучения на количество клеток крови мышей крайне противоречивы, что связано с разницей в типе источника ионизирующего излучения и величине дозы, линиях мышей и сроках наблюдения. Так, в работах [20, 21] было показано дозозависимое снижение количества как лейкоцитов, так и лимфоцитов у мышей линии C57BL/6J через 24 ч, на 4-ые и 30-ые сут после воздействия, при этом количество тромбоцитов и эритроцитов не изменялось. В отличие от этого, в работе [22] было показано значительное снижение количества всех типов клеток крови мышей ICR, при этом авторы отмечают, что после 21-ых сут наблюдается восстановление всех компонентов крови. Интересно, что при облучении мышей ускоренными частицами ^{56}Fe количество лейкоцитов не изменялось, а количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит были повышены только на 40-ые сут после облучения.

Заключение

Таким образом, была проведена сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30

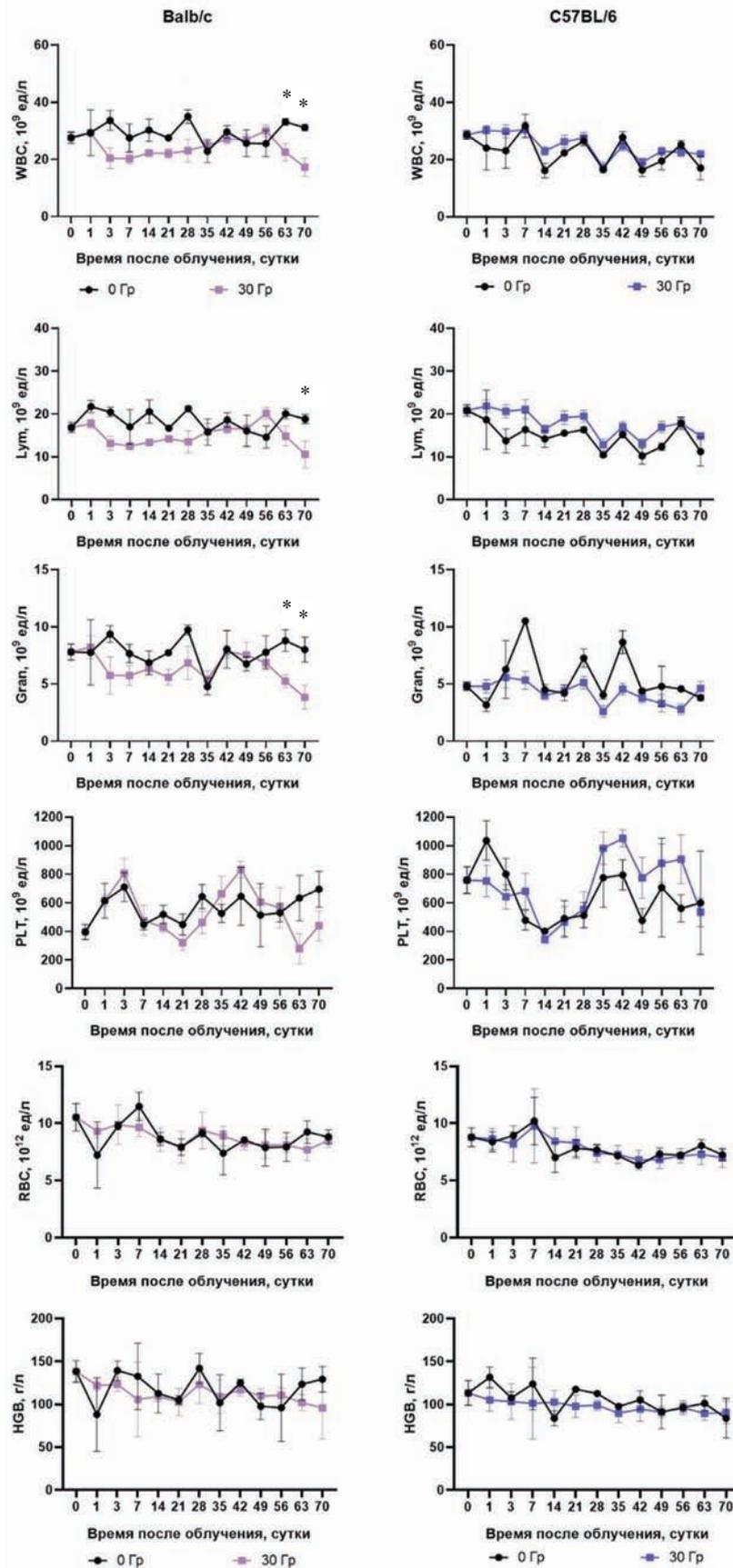


Рис. 6. Количество лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови мышей линий Balb/c и C57BL/6, подверженных однократному локальному действию протонного излучения в дозе 30 Гр, по сравнению с контролем. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение и проанализированы с использованием *t*-критерия Стьюдента (* *p* < 0,05)

Fig. 6. The number of leukocytes, lymphocytes, granulocytes, platelets, erythrocytes and hemoglobin concentration in the blood of the Balb/c and C57BL/6 mice subjected to a single local proton irradiation at a dose of 30 Gy, compared with the control. Data are shown as *M* ± *SD* and were analyzed using a Student's *t*-test (* *p* < 0.05)

Гр на мышах линий Balb/c и C57BL/6 по степени и динамике формирования лучевого ожога, изменению массы тела и количества форменных элементов крови. Показано, что у линии мышей Balb/c частота проявления и степень формирования РД выше, чем у линии мышей C57BL/6. Мыши линии C57BL/6 реагируют на облучение намного позже, чем мыши Balb/c. В данном исследовании в группе облучённых мышей линии Balb/c наблюдается снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов относительно необлучённого контроля, в отличие от линии C57BL/6, что в может быть связано с более эффективной репарацией радиационно-индуцированных разрывов ДНК у мышей линии C57BL/6 [19]. Полученные данные согласуются с данными о высокой радиочувствительности Balb/c к ряду физических факторов, главным образом к действию ИИ, что связывают, в частности, с высокой чувствительностью системы гематопоэза и клеток костного мозга [17, 18]. Кроме того,

для C57BL/6 характерен пониженный уровень тревожности, тогда как Balb/c показывают более выраженный эмоциональный стресс, что может также вносить вклад в полученные результаты.

В исследованиях с локальным воздействием излучения при моделировании лучевого ожога, выбирая тест-объект среди лабораторных мышей, следует принимать во внимание не только уровень радиационно-индуцированных изменений (радиочувствительности) выбранной линии животных, но и их фенотипические характеристики, в том числе поведенческие особенности, уровень стрессоустойчивости и окрас шерсти / кожных покровов. Так, в случае визуальной оценки степени протон-индуцированных повреждений кожи при РД, мыши линии Balb/c оказываются более предпочтительной моделью из-за светлой окраски шерсти и кожных покровов, тогда как на мышах линии C57BL/6, имеющих темный окрас, сложно визуально определить степень повреждений с I стадией РД.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Anikina V.A., Sorokina S.S., Shemyakov A.E., Taskaeva Iu.S., Zamyatina E.A., Teplova P.O., Popova N.R. First Experimental Model of Proton Beam-Induced Radiation Dermatitis in vivo // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. No. 24(22), P. 16373.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. V.31, No. 5. P. 1341–1346.
- Venkatakrishnan P., Kumar G., Sampadarao B. Study of the Various Cutaneous Adverse Reactions to Radiotherapy // *International Journal of Research in Dermatology.* 2021. No. 7. P. 250.
- Гребенюк А.Н., Легеца В.И., Заргарова Н.И., Владимиров О.О. и др. Патент РФ №RU2534802C1.2013.
- Park J.-H., Byun H.J., Kim H.J., Oh S.J., Choi C., Noh J.M., Oh D., Lee J.-H., Lee D.-Y. Effect of Photobiomodulation Therapy On Radiodermatitis In A Mouse Model: An Experimental Animal Study // *Lasers Med. Sci.* 2021. V.36, No. 4. P. 843–853.
- Yang K., Kim S.-Y., Park J.-H., Ahn W.-G., Jung S.H., Oh D., Park H.C., Choi C. Topical Application of Phlorotannins from Brown Seaweed Mitigates Radiation Dermatitis in a Mouse Model // *Mar Drugs.* 2020. V.18, No. 8. P. 377.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 Generated Subsequent to Radiation-Induced Tissue Injury Contributes to the Pathogenesis of Radiodermatitis // *Radiat. Res.* 2012. V.178, No. 3. P. 166–172.
- Flanders K.C., Major C.D., Arabshahi A., Aburime E.E., Okada M.H., Fujii M., Blalock T.D., Schultz G.S., Sowers A., Anzano M.A., Mitchell J.B., Russo A., Roberts A.B. Interference with Transforming Growth Factor- β / Smad3 Signaling Results in Accelerated Healing of Wounds in Previously Irradiated Skin // *Am. J. Pathol.* 2003. V.163, No. 6. P. 2247–2257.
- Koch A., Gulani J., King G., Hieber K., Chappell M., Ossetrova N. Establishment of Early Endpoints in Mouse Total-Body Irradiation Model // *PLoS ONE.* 2016. V.11, No. 8. P. e0161079.
- Gridley D.S., Peca M.J. Changes in the Distribution and Function of Leukocytes after Whole-Body Iron Ion Irradiation // *J. Radiat. Res.* 2016. V.57, No. 5. P. 477–491.
- Kang Y.-M., Shin S.-C., Jin Y.-W., Kim H.-S. Changes in Body and Organ Weights, Hematological Parameters, and Frequency of Micronuclei in the Peripheral Blood Erythrocytes of ICR Mice Exposed to Low-Dose-Rate γ -Radiation // *Journal of Radiation Protection.* 2009. V.34, No. 3. P. 102–106.
- Peca M.J., Dutta-Roy R., Smith A.L., Jones T.A., Nelson G.A., Gridley D.S. Acute effects of iron-particle radiation on immunity. Part I: Population Distributions // *Radiat. Res.* 2006. V.165, No. 1. P. 68–77.
- Gridley D.S., Peca M.J., Nelson G.A. Total-Body Irradiation with High-LET Particles: Acute and Chronic Effects on the Immune System // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* 2002. V.282, No. 3. P. R677–R688.
- Peca M.J., Gridley D.S. The Impact of Mouse Strain on Iron Ion Radio-Immune Response of Leukocyte Populations // *Int. J. Radiat. Biol.* 2010. V.86, No. 5. P. 409–419.
- Gridley D.S., Obenaus A., Bateman T.A., Peca M.J. Long-Term Changes in Rat Hematopoietic and Other Physiological Systems after High-Energy Iron Ion Irradiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 2008. V.84, No. 7. P. 549–559.
- Stenson S. Weight Change and Mortality of Rats After Abdominal Proton and Roentgen Irradiation. A Comparative Investigation // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969. V.8, No. 5. P. 423–432.
- Каркищенко В.Н., Шмидт Е.Ф., Брайцева Е.В. Исследователи предпочитают мышей BALB/c // *Биомедицина.* 2007. № 1. С. 57–70.
- Шаховская О.В., Стародубцева М.Н., Медведева Е.А. Характеристика радиочувствительности организмов с помощью параметров редокс-свойств плазмы крови // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2023. № 1. С. 43–48.
- Фабушева К.М., Дворник Ю.В. Влияние никотиновой кислоты на уровень радиационно-индуцированных повреждений ДНК в клетках костного мозга мышей // VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов – 2021. Новосибирск, 5-8 октября 2021. Новосибирск, Россия, 2021. С. 394-395.
- Mao X.W., Boerma M., Rodriguez D., Campbell-Beachler M., Jones T., Stanboully S., Sridharan V., Nishiyama N.C., Wroe A., Nelson G.A. Combined Effects of Low-Dose Proton Radiation and Simulated Microgravity on the Mouse Retina and the Hematopoietic System // *Radiat. Res.* 2019. V.192, No. 3. P. 241–250.
- Ware J., Sanzari J., Avery S., Sayers C., Krigsfeld G., Nuth M., Wan X.S., Kennedy A.R. Effects of Proton Radiation Dose, Dose Rate and Dose Fractionation on Hematopoietic Cells in Mice // *Radiation Research.* 2010. No. 174. P. 325–330.
- Romero-Weaver A.L., Wan X.S., Diffenderfer E.S., Lin L., Kennedy A.R. Effect of SPE-Like Proton or Photon Radiation on the Kinetics of Mouse Peripheral Blood Cells and Radiation Biological Effectiveness Determinations // *Astrobiology.* 2013. V.13, No. 6. P. 570–577.
- Park J.-H., Byun H.J., Kim H.J., Oh S.J., Choi C., Noh J.M., Oh D., Lee J.-H., Lee D.-Y. Effect of Photobiomodulation Therapy On Radiodermatitis In A Mouse Model: An Experimental Animal Study. *Lasers Med. Sci.* 2021;36:4:843–853.
- Yang K., Kim S.-Y., Park J.-H., Ahn W.-G., Jung S.H., Oh D., Park H.C., Choi C. Topical Application of Phlorotannins from Brown Seaweed Mitigates Radiation Dermatitis in a Mouse Model. *Mar Drugs.* 2020;18;8:377.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 Generated Subsequent to Radiation-Induced Tissue Injury Contributes to the Pathogenesis of Radiodermatitis. *Radiat. Res.* 2012;178;3:166–172.

REFERENCES

8. Flanders K.C., Major C.D., Arabshahi A., Aburime E.E., Okada M.H., Fujii M., Blalock T.D., Schultz G.S., Sowers A., Anzano M.A., Mitchell J.B., Russo A., Roberts A.B. Interference with Transforming Growth Factor- β / Smad3 Signaling Results in Accelerated Healing of Wounds in Previously Irradiated Skin. *Am. J. Pathol.* 2003;163:6:2247–2257.
9. Koch A., Gulani J., King G., Hieber K., Chappell M., Ossetrova N. Establishment of Early Endpoints in Mouse Total-Body Irradiation Model. *PLoS ONE.* 2016;11:8:e0161079.
10. Gridley D.S., Pecaut M.J. Changes in the Distribution and Function of Leukocytes after Whole-Body Iron Ion Irradiation. *J. Radiat. Res.* 2016;57:5:477–491.
11. Kang Y.-M., Shin S.-C., Jin Y.-W., Kim H.-S. Changes in Body and Organ Weights, Hematological Parameters, and Frequency of Micronuclei in the Peripheral Blood Erythrocytes of ICR Mice Exposed to Low-Dose-Rate γ -Radiation. *Journal of Radiation Protection.* 2009;34:3:102–106.
12. Pecaut M.J., Dutta-Roy R., Smith A.L., Jones T.A., Nelson G.A., Gridley D.S. Acute effects of iron-particle radiation on immunity. Part I: Population Distributions. *Radiat. Res.* 2006;165:1:68–77.
13. Gridley D.S., Pecaut M.J., Nelson G.A. Total-Body Irradiation with High-LET Particles: Acute and Chronic Effects on the Immune System. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* 2002;282:3:R677–R688.
14. Pecaut M.J., Gridley D.S. The Impact of Mouse Strain on Iron Ion Radio-Immune Response of Leukocyte Populations. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010;86:5:409–419.
15. Gridley D.S., Obenaus A., Bateman T.A., Pecaut M.J. Long-Term Changes in Rat Hematopoietic and Other Physiological Systems after High-Energy Iron Ion Irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2008;84:7:549–559.
16. Stenson S. Weight Change and Mortality of Rats After Abdominal Proton and Roentgen Irradiation. A Comparative Investigation. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969;8:5:423–432.
17. Karkischenko V.N., Schmidt E.F., Braytseva E.V. The Researchers Prefer BALB/c Mice. *Biomeditsina = Journal Biomed.* 2007;1:57–70 (In Russ.).
18. Shakhovskaya O.V., Starodubtseva M.N., Medvedeva A.A. Characteristics of Radiosensitivity of Organisms Using Parameters of Redox Properties of Blood Plasma. *Mediko-Biologicheskiye Problemy Zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2023;1:43–48. DOI:10.58708/2074-2088.2023-1(29)-43-48 (In Russ.).
19. Fabusheva K.M., Dvornik Yu.V. The Effect of Nicotinic Acid on the Level of Radiation-Induced DNA Damage in Mouse Bone Marrow Cells. *VIII Mezhdunarodnaya Nauchno-Prakticheskaya Konferentsiya Molodyh Uchenykh: Biofizikov, Biotekhnologov, Molekulyarnykh Biologov i Virusologov – 2021 = VIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists: Biophysicists, Biotechnologists, Molecular Biologists and Virologists – 2021.* Novosibirsk 2021, Oct 5-8. Novosibirsk Publ., 2021. P. 394-395 (In Russ.).
20. Mao X.W., Boerma M., Rodriguez D., Campbell-Beachler M., Jones T., Stanbouly S., Sridharan V., Nishiyama N.C., Wroe A., Nelson G.A. Combined Effects of Low-Dose Proton Radiation and Simulated Microgravity on the Mouse Retina and the Hematopoietic System. *Radiat. Res.* 2019;192:3:241–250.
21. Ware J., Sanzari J., Avery S., Sayers C., Krigsfeld G., Nuth M., Wan X.S., Kennedy A.R. Effects of Proton Radiation Dose, Dose Rate and Dose Fractionation on Hematopoietic Cells in Mice. *Radiation Research.* 2010;174:325–330.
22. Romero-Weaver A.L., Wan X.S., Diffenderfer E.S., Lin L., Kennedy A.R. Effect of SPE-Like Proton or Photon Radiation on the Kinetics of Mouse Peripheral Blood Cells and Radiation Biological Effectiveness Determinations. *Astrobiology.* 2013;13:6:570–577.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование было сделано при поддержке гранта РФФ № 22-63-00082.

Участие авторов. Разработка концепции исследования: Попова Н.Р., Сорокина С.С.; разработка дизайна исследования: Попова Н.Р., Сорокина С.С., Аникина В.А.; проведение экспериментов: Аникина В.А., Замятина Е.А., Шемьяков А.Е.; разработка и модификация методик исследования: Аникина В.А., Шемьяков А.Е.; сбор и анализ литературного материала: Аникина В.А., Сорокина С.С., Попова Н.Р.; статистическая обработка данных: Аникина В.А.; написание и научное редактирование текста: Сорокина С.С., Попова Н.Р.

Поступила: 20.10.2023. **Принята к публикации:** 27.11.2023.

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

Financing. The study was done with the support of the RNF grant No. 22-63-00082.

Contribution. Development of the research concept: Popova N.R., Sorokina S.S.; development of the research design: Popova N.R., Sorokina S.S., Anikina V.A.; conducting experiments: Anikina V.A., Zamyatina E.A., Shemyakov A.E.; development and modification of research methods: Anikina V.A., Shemyakov A.E.; collection and analysis of literary material: Anikina V.A., Sorokina S.S., Popova N.R.; statistical data processing: Anikina V.A.; writing and scientific editing of the text: Sorokina S.S., Popova N.R.

Article received: 20.10.2023. **Accepted for publication:** 27.11.2023.

Л.А. Ромодин¹, Е.И. Яшкина¹, А.А. Московский²

ФЛУОРИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЯБЛОЧНОЙ, ЯНТАРНОЙ И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТ НА РОСТОВЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК A549 В КУЛЬТУРЕ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва² Российский биотехнологический университет, Москва

Контактное лицо: Леонид Александрович Ромодин, e-mail: rla2904@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Ряд исследователей считает перспективным направлением изучение радиозащитных свойств нетоксичных или малотоксичных природных веществ. Особое место среди них занимают антиоксиданты и участники базовых реакций метаболизма. Во избежание методологических ошибок при выполнении данных исследований необходимо провести ряд дополнительных экспериментов. К примеру, для проведения исследований свойств различных веществ на культурах клеток с использованием планшетных ридеров предварительно необходимо убедиться в том, что данные вещества не влияют на способность клеток к адсорбции на дно лунок планшета и не препятствуют пролиферации клеток. И если такое влияние будет обнаружено, дальнейшие эксперименты с данными веществами необходимо планировать с учётом полученной информации.

Цель: Изучение влияния аскорбиновой, яблочной и янтарной кислот на способность клеток аденокарциномы лёгкого (A549) к адгезии в 96-луночном планшете с последующим началом пролиферации методом регистрации флуоресценции с использованием флуорофора Hoechst-33342.

Методология: Эксперимент проводился в 96-луночном планшете. Рабочая концентрация Hoechst-33342 составляла 1 мкг/мл (1,62 мкМ). Флуоресценция регистрировалась на длине волны 460 нм при возбуждении проб светом длиной волны 355 нм. В эксперименте по изучению влияния аскорбата, малата и сукцината на адгезию и пролиферацию клеток в ячейки планшета вносилось по 20 000 клеток и раствор одного из указанных веществ в рабочей концентрации 2 мМ. Число клеток в лунках оценивалось на основании флуоресценции Hoechst-33342 спустя 1 сут инкубации.

Результат: В пробах, содержащих 2 мМ янтарную и аскорбиновую кислоты, наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции по сравнению с пробой, не содержащей препарат. Это позволяет предположить, что данные соединения негативно влияют на ростовые свойства культуры A549, тормозя адгезию клеток или замедляя их пролиферацию.

Область применения результатов и выводы: Полученные результаты необходимы для методологически верного планирования дальнейших исследований на модели клеточной линии A549 с использованием флуоресцентных методов, в том числе исследований по изучению радиозащитных свойств аскорбата, малата и сукцината при воздействии редкоизионизирующего и нейтронного излучения.

Ключевые слова: культура клеток, A549, аскорбиновая кислота, сукцинат, яблочная кислота, Hoechst-33342, планшетный флуориметр, оценка влияния

Для цитирования: Ромодин Л.А., Яшкина Е.И., Московский А.А. Флуориметрическая оценка влияния яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот на ростовые свойства клеток A549 в культуре // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 28–32. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-28-32

L.A. Romodin¹, E.I. Yashkina¹, A.A. Moskovskij²

Fluorimetric Evaluation of the Effect of Malic, Succinic and Ascorbic Acids on the Growth Properties of A549 Cells in Culture

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia² Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Contact person: L.A. Romodin, e-mail: rla2904@mail.ru

ABSTRACT

Relevance: A number of researchers consider the study of the radioprotective properties of non-toxic or low-toxic natural substances to be a promising direction. A special place among them is occupied by antioxidants and participants in the basic reactions of metabolism. In order to avoid methodological errors when performing these studies, it is necessary to conduct a number of additional experiments. For example, in order to study the properties of various substances on cell cultures using tablet readers, it is first necessary to make sure that these substances do not affect the ability of cells to adsorb to the bottom of the wells of the tablet and do not interfere with cell proliferation. And if such an influence is detected, further experiments with these substances should be planned taking into account the information received.

Purpose: To search the effect of ascorbic, malic and succinic acids on the ability of lung adenocarcinoma cells (A549) to adhere in a 96-well plate, followed by the onset of proliferation by fluorescence registration method using Hoechst-33342 fluorophore.

Methodology: The experiment was carried out in a 96-well tablet. The working concentration of Hoechst-33342 was 1 µg/ml (1.62 µM). Fluorescence was recorded at a wavelength of 460 nm when the samples were excited by light with a wavelength of 355 nm. In an experiment to study the effect of ascorbate, malate and succinate on cell adhesion and proliferation, 20,000 cells and a solution of one of these

substances in a working concentration of 2 mM were introduced into the cells of the tablet. The number of cells in the wells was estimated based on the fluorescence of Hoechst-33342 after a day of incubation.

Result: In samples containing 2 mM succinic acid and ascorbic acid, a statistically significant decrease in the intensity of fluorescence was observed compared with a sample that did not contain the drug. This suggests that these compounds negatively affect the growth properties of the A549 culture: they inhibit cell adhesion or slow down their proliferation.

Scope of the results and conclusions: The results obtained are necessary for the methodologically correct planning of the most detailed studies on the A549 cell line model using fluorescent methods, including studies on the radioprotective properties of ascorbate, malate and succinate under the influence of rare ionizing and neutron radiation.

Keywords: cell culture, A549, ascorbic acid, succinate, malic acid, Hoechst-33342 flatbed fluorimeter, influence estimation

For citation: Romodin LA, Yashkina EI, Moskovskij AA. Fluorimetric Evaluation of the Effect of Malic, Succinic and Ascorbic Acids on the Growth Properties of A549 Cells in Culture. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):28–32. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-28-32

Введение

По причине высокой химической токсичности всех эффективных известных на сегодняшний момент радиопротекторов поиск новых, менее токсичных средств остаётся актуальной задачей [1]. И всё больший интерес в последнее время уделяется так называемым природным соединениям: естественным метаболитам и антиоксидантам с низкой токсичностью [2].

Классическими примерами таких веществ, для которых были описаны радиозащитные свойства, является аскорбиновая кислота [3] и янтарная кислота [4]. Предположительно, это обусловлено их антиоксидантными свойствами. Вещества, обладающие ими, могут нивелировать свободно-радикальные реакции, развивающиеся при воздействии на организм ионизирующего излучения [5, 6].

С этой точки зрения, перспективным также представляется изучение радиозащитных свойств малата, для которого ранее также была показана способность увеличивать антиоксидантный потенциал клеток [7, 8].

В качестве экспериментальной модельной системы для проведения подобных исследований можно использовать культуру клеток. Её можно подвергать воздействию препаратов перед, после или во время облучения. Однако при планировании экспериментов, предполагающих предварительную длительную инкубацию клеток в растворе изучаемого вещества, необходимо учитывать, что указанное вещество может оказывать влияние на ростовые свойства культуры: замедлять адгезию клеток на дно культурального сосуда, замедлять или увеличивать пролиферацию клеток или вообще вызывать апоптоз или иной тип клеточной гибели. Всё это может привести к большому различию в количестве клеток в контрольной и опытной пробе. А это повлечёт за собой серьёзные ошибки при обработке результатов экспериментов.

Особенно это актуально при использовании красителей, флуоресцирующих внутри клеток: в данном случае яркость свечения образца будет зависеть не только от концентрации маркерных молекул в клетке, но и от числа клеток в пробе. И в этом случае более сильный сигнал может быть зафиксирован от пробы, клетки в которой содержат меньше маркерных молекул по сравнению с другой пробой, если в первой пробе число клеток больше, чем во второй.

Поэтому первоначально необходимо выяснить, в какой степени вещества влияют на ростовые свойства клеточной культуры.

И так как в литературе имеются сведения о цитостатической активности аскорбиновой кислоты [9–11] и её производных [12–14], цитотоксическом действии янтарной кислоты на некоторые клеточные линии [15–17], мы поставили цель изучить влияние аскорбиновой, яблочной и янтарной кислот на способность клеток на при-

мере клеточной линии аденокарциномы лёгкого (A549) к адгезии в 96-луночном планшете с последующим началом пролиферации методом регистрации флуоресценции с использованием флуорофора Hoechst-33342.

На рис. 1 представлены формулы изучаемых веществ.

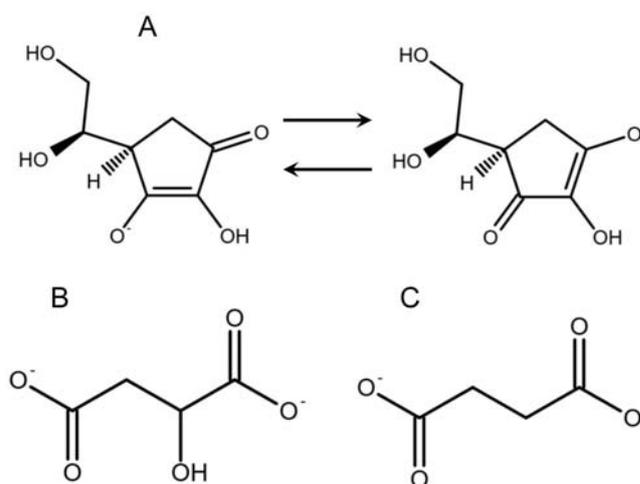


Рис. 1. Структурные формулы изучаемых веществ: А. Аскорбат, В. Малат, С. Сукцинат

Fig. 1. Structural formulas of the studied substances: A. Ascorbate, B. Malate, C. Succinate

Материал и методы

Эксперимент проводился в 96-луночном планшете с использованием клеточной линии аденокарциномы лёгкого человека A549 (American Type Culture Collection, США). В ячейки планшета мы вносили по 20000 клеток в 100 мкл полной среды RPMI 1640. Среда была приготовлена путём добавления к 450 мл среды RPMI Medium 1640 1x (GIBCO (Life Technologies (Invitrogen)), США) 50 мл инактивированной Fetal bovine serum (Thermo Fisher Scientific США), 146 мг L-глутамин (ПанЭко, РФ), смеси 25000 ед. пенициллина и 25 мг стрептомицина (ПанЭко, Россия). Далее в ячейки планшета было внесено по 100 мкл 4 mM раствора яблочной кислоты, янтарной кислоты или аскорбиновой кислоты. В итоге концентрация данных веществ в планшете составила 2 mM.

Далее планшет инкубировался в течение 1 сут в CO₂-инкубаторе при 37 °C. После этого из каждой ячейки было отобрано по 40 мкл клеточной среды и внесено 40 мкл раствора флуоресцирующего красителя Hoechst-33342 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) концентрацией 5 мкг/мл (8,1 мкМ). Структурная формула данного флуорофора изображена на рис. 2.

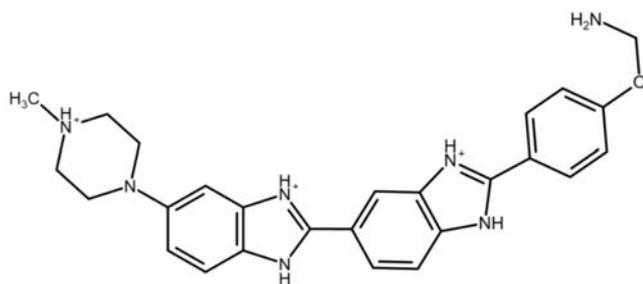


Рис. 2. Структурная формула Hoechst-33342
Fig. 2. Structural formula of Hoechst-33342

Далее с использованием планшетного флуориметра FLUOstar Omega (BMG LABTECH, Германия) была зарегистрирована интенсивность флуоресценции (коэффициент усиления 1500) на длине волны 460 нм при возбуждении проб светом длиной волны 355 нм. В качестве пробы сравнения, значение интенсивности флуоресценции в которой вычиталось из таковых значений в других пробах, выступила проба, в которую вносились только клетки в среде, без внесения изучаемых препаратов. Каждая проба выполнялась в 8 повторностях.

Результаты и обсуждение

Краситель Hoechst-33342 связывается с ДНК клеток, а потому, регистрируя его флуоресценцию возможно оценивать количество клеток в пробе [18, 19].

На рис. 3 представлены средние значения интенсивности флуоресценции в образцах, в течение 1 сут инкубированных в 2 мМ растворах яблочной, янтарной или аскорбиновой кислот, по сравнению с интенсивностью контрольной пробы, содержащей только клетки линии A549. Интенсивность флуоресценция проб, содержащих сукцинат и малат, статистически значимо ниже контроля.

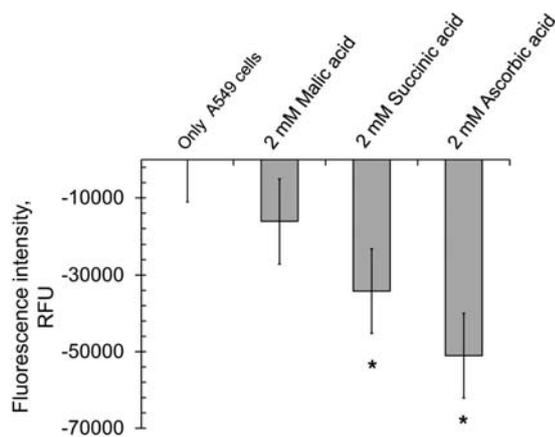


Рис. 3. Уменьшение интенсивности флуоресценции Hoechst-33342 (рабочая концентрация 1 мкг/мл (1,62 мкМ)) под действием яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот по сравнению с контрольной пробой после суточной инкубации – доказательство торможения роста клеток в культуре под действием данных веществ. *статистически значимое ($p = 95\%$) отличие от контроля (клетки без внесения указанных веществ), данные представлены в виде среднее арифметическое \pm предельная ошибка среднего

Fig. 3. The decrease in the fluorescence intensity of Hoechst-33342 (used concentration of 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.62 μM) under the action of malic, succinic and ascorbic acids compared with the control sample after daily incubation is evidence of inhibition of cell growth in culture under the action of these substances. *statistically significant ($p = 95\%$) difference from the control (cells without the introduction of these substances), the data is presented in the form of arithmetic mean \pm marginal error of the mean

На основании представленных на рис. 3 данных, можно сделать вывод о том, что янтарная и аскорбиновая кислоты достоверно угнетают адгезию и/или рост клеток линии A549. Этот факт необходимо учитывать при проведении исследований, предполагающих предварительную инкубацию клеток в растворах данных веществ. В этом случае нужно будет либо отказаться от данной схемы проведения эксперимента, либо нормировать пробы по содержанию клеток в них на основании проб, содержащих только среду инкубации.

Относительно малата целесообразно сделать точно такой же вывод. Хотя данное вещество не показало статистически значимого угнетения ростовых свойств клеток по сравнению с контролем, оно не показало и статистически значимых отличий от сукцината, достоверно подавляющего клеточную культуру A549.

Полученные нами результаты, в целом, согласуются с информацией, представленной в мировой литературе. Мы показали угнетение ростовых свойств раковой культуры клеток аденокарциномы лёгкого.

Проиллюстрированный на рис. 3 результат мог быть получен по причинам того, что аскорбиновая и янтарная кислоты препятствовали адгезии клеток на дно лунок планшета, или же потому, что данные вещества угнетали клеточный рост, в сравнении с ячейками планшета, в которые их не вносили.

Ранее была описана цитостатическая активность аскорбиновой кислоты [9–11] и её производных [12–14] в концентрациях, сравнимых с используемой нами. Аскорбиновая кислота может каким-то образом снижать жизнеспособность клеток. Так, авторы [20] сообщают, что аскорбат повышает чувствительность клеток остеосаркомы человека к цитостатическому эффекту цисплатина.

Однако для того, чтобы сказать, проявляет ли аскорбат цитостатические свойства в равной степени для здоровых и раковых клеток, на данный момент сведений недостаточно.

В литературе также имеются сведения и о цитостатических и даже – апоптотических свойствах янтарной кислоты. Однако эти сведения весьма неоднозначны.

Авторы [16] показали, что янтарная кислота в концентрации 25 мкМ и 50 мкМ после 24-часовой инкубации заметно снижает жизнеспособность клеток карциномы почки человека, линия САКИ-2 (на 89,77 и 90,77%), и линия АСНН (на 41,57 и 54,54%).

Несколько ранее было показано, что янтарная кислота в концентрациях 5 и 10 мкМ приводят к апоптозу при раке эндометрия, при этом данного эффекта не наблюдалось в контрольной линии из здоровых клеток лёгких [17].

Схожий результат получили авторы [15], которые показали апоптотический эффект янтарной кислоты концентрацией 25 мМ и 50 мМ на клетки линии T-ALL (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз), не обнаружив значимого цитотоксического действия сукцината на фибробласты (линия MRC-5).

Однако однозначно говорить о том, что сукцинат угнетает раковые клетки, не приходится. Все описанные выше результаты получены с использованием культур клеток. В то время как в исследовании *in vivo* был получен противоположный результат. В частности, было показано, что янтарная кислота индуцирует устойчивость злокачественной опухоли к иммунотерапии при колоректальном раке [21].

Данный результат не вызывает удивления, так как янтарная кислота – это базовый метаболит, способствующий эффективному клеточному дыханию, напрямую поставляя электроны в митохондриальную электрон-

транспортную цепь, так как фермент сукцинат-дегидрогеназа является комплексом дыхательной цепи митохондрий, восстанавливая убинон [22, 23]. И ингибирование сукцинат-дегидрогеназы может способствовать угнетению раковых клеток [22].

Вполне возможно, что эффект от воздействия сукцината на раковые клетки зависит от того, какой тип дыхания, анаэробный или аэробный, они используют. И если клетки используют исключительно гликолитический тип дыхания, янтарная кислота может оказывать на них супрессорное действие. Кроме того, необходимо учитывать, что одно и то же вещество может проявлять различные эффекты в целом организме и в клеточной культуре.

В полученных нами данных особый интерес вызывает то, что статистически значимое торможение роста культуры A549 аденокарциномы лёгкого относительно проб, не подвергшихся воздействию изучаемых веществ, вызвали сукцинат и аскорбат. А среди трёх изучаемых веществ именно для этих двух в литературе имеются сообщения о возможном радиозащитном эффекте [3, 4]. То есть можно предположить, что янтарная и аскорбиновая кислоты могут угнетать рост злокачественных новообразований и при этом смягчать последствия воздействия на организм ионизирующего излучения.

Это приводит к мысли о целесообразности использования данных веществ при проведении лучевой терапии онкологических заболеваний. Ведь благодаря их радиозащитным свойствам удастся в некоторой степени нивелировать негативные последствия терапии, но при этом, одновременно возрастёт и эффективность подобного

лечения за счёт того, аскорбиновая и янтарная кислоты тормозят деление клеток.

Однако рассуждая относительно полученного результата, необходимо указать, что изучаемые вещества могли не тормозить рост клеток, а препятствовать их адгезии на дно ячейки планшета. Или же причина эффекта, проиллюстрированная на рис. 3, кроется и в нарушении адгезии клеток, и в торможении пролиферации прикрепившихся.

Заключение

Таким образом, мы показали статистически значимое угнетение роста клеток линии A549 в культуре под действием 2 мМ янтарной и аскорбиновой кислот. И, хотя для 2 мМ яблочной кислоты подобного статистически значимого эффекта обнаружено не было, показанное под её действием угнетение роста клеточной культуры также нельзя игнорировать.

Полученные результаты необходимы для методологически верного планирования дальнейших исследований аскорбата, малата и сукцината на модели клеточной линии A549 с использованием флуоресцентных методов. При проведении экспериментов, предполагающих длительную предварительную инкубацию клеток в растворах данных веществ, необходимо учитывать то, что число клеток в данных пробах будет ниже такового в пробах, в которые указанные вещества не вносятся.

В будущем планируются исследования возможных защитных свойств аскорбата, малата и сукцината при воздействии редкоизирующего и нейтронного излучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60, No. 3. С. 279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective // Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022. V.23, No. 14. P. 1721–1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645.
3. Gonzalez E., Cruces M.P., Pimentel E., Sanchez P. Evidence that the Radioprotector Effect of Ascorbic Acid Depends on the Radiation Dose Rate // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2018. V.62, P. 210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
4. Закирова Г.Ш., Ишмухаметов К.Т., Сайтов В.Р., Кадиков И.Р. Эффективность применения солей фумаровой и янтарной кислот при комбинированном поражении кроликов // Вестник Марийского государственного университета. Серия: сельскохозяйственные науки. Экономические науки. 2022. Т.8, № 3. С. 256–263. doi: 10.30914/2411-9687-2022-8-3-256-263.
5. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 213 с.
6. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 282 с.
7. Mousavi A., Pourakbar L., Siavash Moghaddam S. Effects of Malic Acid and EDTA on Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes of Okra (*Abelmoschus Esculentus* L.) Exposed to Cadmium Stress // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2022. No. 248. P. 114320. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114320.
8. Zeng X., Wu J., Wu Q., Zhang J. L-Malate Enhances the Gene Expression of Carried Proteins and Antioxidant Enzymes in Liver of Aged Rats // Physiological Research. 2015. V.64, No. 1. P. 71–78. doi: 10.33549/physiolres.932739.
9. Vuuyuri S.B., Rinkinen J., Worden E., Shim H., Lee S., Davis K.R. Ascorbic Acid and a Cytostatic Inhibitor of Glycolysis Synergistically Induce Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cells // PLoS One. 2013. V.8, No. 6. P. e67081. doi: 10.1371/journal.pone.0067081.
10. Fromberg A., Gutsch D., Schulze D., Vollbracht C., Weiss G., Czubayko F., Aigner A. Ascorbate Exerts Anti-Proliferative Effects Through Cell Cycle Inhibition and Sensitizes Tumor Cells Towards Cytostatic Drugs // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2011. V.67, No. 5. P. 1157–1166. doi: 10.1007/s00280-010-1418-6.
11. Reang J., Sharma P.C., Thakur V.K., Majeed J. Understanding the Therapeutic Potential of Ascorbic Acid in the Battle to Overcome Cancer // Biomolecules. 2021. V.11, No. 8. P. 1130. doi: 10.3390/biom11081130.
12. Gazivoda T., Wittine K., Lovric I., Makuc D., Plavec J., Cetina M., Mrvos-Sermek D., Suman L., Kralj M., Pavelic K., Mintas M., Raic-Malic S. Synthesis, Structural Studies, and Cytostatic Evaluation of 5,6-di-O-Modified L-Ascorbic Acid Derivatives // Carbohydrate Research. 2006. V.341, No. 4. P. 433–442. doi: 10.1016/j.carres.2005.12.010.
13. Gazivoda T., Sokcevic M., Kralj M., Suman L., Pavelic K., De Clercq E., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Mintas M., Raic-Malic S. Synthesis and Antiviral and Cytostatic Evaluations of the New C-5 Substituted Pyrimidine and Furo[2,3-d]Pyrimidine 4',5'-Didehydro-L-Ascorbic Acid Derivatives // Journal of Medicinal Chemistry. 2007. V.50, No. 17. P. 4105–4112. doi: 10.1021/jm070324z.
14. Gazivoda T., Raic-Malic S., Marjanovic M., Kralj M., Pavelic K., Balzarini J., De Clercq E., Mintas M. The Novel C-5 Aryl, Alkenyl and Alkynyl Substituted Uracil Derivatives of L-Ascorbic Acid: Synthesis, Cytostatic, and Antiviral Activity Evaluations // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2007. V.15, No. 2. P. 749–758. doi: 10.1016/j.bmc.2006.10.046.
15. Ertugrul B., Iplik E.S., Cakmakoglu B. In Vitro Inhibitory Effect of Succinic Acid on T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Lines // Archives of Medical Research. 2021. V.52, No. 3. P. 270–276. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.10.022.
16. Kasarci G., Ertugrul B., Iplik E.S., Cakmakoglu B. The Apoptotic Efficacy of Succinic Acid on Renal Cancer Cell Lines // Medical Oncology. 2021. V.38, No. 12. P. 144. doi: 10.1007/s12032-021-01577-9.
17. Iplik E.S., Catmakas T., Cakmakoglu B. A New Target for the Treatment of Endometrium Cancer by Succinic Acid // Cellular and Molecular Biology. 2018. V.64, No. 1. P. 60–63. doi: 10.14715/cmb/2018.64.1.11.
18. Fuchs H., Jahn K., Hu X., Meister R., Binter M., Framme C. Breaking a Dogma: High-Throughput Live-Cell Imaging in Real-Time with Hoechst 33342 // Advanced Healthcare Materials. 2023. V.12, No. 20. P. e2300230. doi: 10.1002/adhm.202300230.
19. Cordeiro M.M., Filipe H.A.L., Santos P.D., Samelo J., Ramalho J.P.P., Loura L.M.S., Moreno M.J. Interaction of Hoechst 33342 with POPC Membranes at Different pH Values // Molecules. 2023. V.28, No. 15. P. 5640. doi: 10.3390/molecules28155640.
20. Oka N., Komuro A., Amano H., Dash S., Honda M., Ota K., Nishimura S., Ueda T., Akagi M., Okada H. Ascorbate Sensitizes Human Osteosarcoma Cells to the Cytostatic Effects of Cisplatin // Pharmacology Research & Perspectives. 2020. V.8, No. 4. P. e00632. doi: 10.1002/prp2.632.

21. Jiang S.S., Xie Y.L., Xiao X.Y., Kang Z.R., Lin X.L., Zhang L., Li C.S., Qian Y., Xu P.P., Leng X.X., Wang L.W., Tu S.P., Zhong M., Zhao G., Chen J.X., Wang Z., Liu Q., Hong J., Chen H.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. Fusobacterium Nucleatum-Derived Succinic Acid Induces Tumor Resistance to Immunotherapy in Colorectal Cancer // *Cell Host & Microbe*. 2023. V.31, No. 5. P. 781–797 e789. doi: 10.1016/j.chom.2023.04.010.
22. Ragab E.M., El Gamal D.M., Mohamed T.M., Khamis A.A. Therapeutic Potential of Chrysin Nanoparticle-Mediation Inhibition of Succinate Dehydrogenase and Ubiquinone Oxidoreductase in Pancreatic and Lung Adenocarcinoma // *European Journal of Medical Research*. 2022. V.27, No. 1. P. 172. doi: 10.1186/s40001-022-00803-y.
23. Ragab E.M., El Gamal D.M., Mohamed T.M., Khamis A.A. Impairment of Electron Transport Chain and Induction of Apoptosis by Chrysin Nanoparticles Targeting Succinate-Ubiquinone Oxidoreductase in Pancreatic and Lung Cancer Cells // *Genes & Nutrition*. 2023. V.18, No. 1. P. 4. doi: 10.1186/s12263-023-00723-4.

REFERENCES

1. Rozhdestvenskiy L.M. Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russian Crisis Period: Actual Approaches Searching. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2020;60;3:279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X (In Russ.).
2. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022;23;14:1721–1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645.
3. Gonzalez E., Cruces M.P., Pimentel E., Sanchez P. Evidence that the Radioprotector Effect of Ascorbic Acid Depends on the Radiation Dose Rate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018;62:210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
4. Zakirova G. Sh., Ishmukhametov K.T., Saitov V.R., Kadikov I.R. The Effectiveness of the Use of Fumaric and Succinic Acids Salts in Combined Lesions of Rabbits. *Vestnik Mariyskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Selskhozaystvennyye Nauki. Ekonomicheskkiye Nauki = Vestnik of the Mari State University. Chapter "Agriculture. Economics"*. 2022;8;31:256–263. doi: 10.30914/2411-9687-2022-8-3-256-263 (In Russ.).
5. Burlakova E.B., Alesenko A.V., Molochkina E.M., Pal'mina N.P., Khrapova N.G. *Bioantioxidanty v Luchevom Porazhenii i Zlokachestvennom Roste = Bioantioxidants in Radiation Damage and Malignant Growth*. Moscow, Nauka Publ., 1975. 213 p. (In Russ.).
6. Kuzin A.M. *Struktorno-Metabolicheskaya Teoriya v Radiobiologii = Structural and Metabolic Theory in Radiobiology*. Moscow, Nauka-Publ., 1986. 282 p. (In Russ.).
7. Mousavi A., Pourakbar L., Siavash Moghaddam S. Effects of Malic Acid and EDTA on Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes of Okra (*Abelmoschus Esculentus* L.) Exposed to Cadmium Stress. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;248:114320. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114320.
8. Zeng X., Wu J., Wu Q., Zhang J. L-Malate Enhances the Gene Expression of Carried Proteins and Antioxidant Enzymes in Liver of Aged Rats. *Physiological Research*. 2015;64;1:71–78. doi: 10.33549/physiolres.932739.
9. Vuuyuri S.B., Rinkinen J., Worden E., Shim H., Lee S., Davis K.R. Ascorbic Acid and a Cytostatic Inhibitor of Glycolysis Synergistically Induce Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *PLoS One*. 2013;8;6:e67081. doi: 10.1371/journal.pone.0067081.
10. Fromberg A., Gutsch D., Schulze D., Vollbracht C., Weiss G., Czubyko F., Aigner A. Ascorbate Exerts Anti-Proliferative Effects Through Cell Cycle Inhibition and Sensitizes Tumor Cells Towards Cytostatic Drugs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2011;67;5:1157–1166. doi: 10.1007/s00280-010-1418-6.
11. Reang J., Sharma P.C., Thakur V.K., Majeed J. Understanding the Therapeutic Potential of Ascorbic Acid in the Battle to Overcome Cancer. *Biomolecules*. 2021;11;8:1130. doi: 10.3390/biom11081130.
12. Gazivoda T., Wittine K., Lovric I., Makuc D., Plavec J., Cetina M., Mrvos-Sermek D., Suman L., Kralj M., Pavelic K., Mintas M., Raic-Malic S. Synthesis, Structural Studies, and Cytostatic Evaluation of 5,6-di-O-Modified L-Ascorbic Acid Derivatives. *Carbohydrate Research*. 2006;341;4:433–442. doi: 10.1016/j.carres.2005.12.010.
13. Gazivoda T., Sokcevic M., Kralj M., Suman L., Pavelic K., De Clercq E., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Mintas M., Raic-Malic S. Synthesis and Antiviral and Cytostatic Evaluations of the New C-5 Substituted Pyrimidine and Furo[2,3-d]Pyrimidine 4',5'-Didehydro-L-Ascorbic Acid Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007;50;17:4105–4112. doi: 10.1021/jm070324z.
14. Gazivoda T., Raic-Malic S., Marjanovic M., Kralj M., Pavelic K., Balzarini J., De Clercq E., Mintas M. The Novel C-5 Aryl, Alkenyl and Alkynyl Substituted Uracil Derivatives of L-Ascorbic Acid: Synthesis, Cytostatic, and Antiviral Activity Evaluations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007;15;2:749–758. doi: 10.1016/j.bmc.2006.10.046.
15. Ertugrul B., Iplik E.S., Cakmakoglu B. In Vitro Inhibitory Effect of Succinic Acid on T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Lines. *Archives of Medical Research*. 2021;52;3:270–276. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.10.022.
16. Kasarci G., Ertugrul B., Iplik E.S., Cakmakoglu B. The Apoptotic Efficacy of Succinic Acid on Renal Cancer Cell Lines. *Medical Oncology*. 2021;38;12:144. doi: 10.1007/s12032-021-01577-9.
17. Iplik E.S., Catmakas T., Cakmakoglu B. A New Target for the Treatment of Endometrial Cancer by Succinic Acid. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64;1:60–63. doi: 10.14715/cmb/2018.64.1.11.
18. Fuchs H., Jahn K., Hu X., Meister R., Binter M., Framme C. Breaking a Dogma: High-Throughput Live-Cell Imaging in Real-Time with Hoechst 33342. *Advanced Healthcare Materials*. 2023;12;20:e2300230. doi: 10.1002/adhm.202300230.
19. Cordeiro M.M., Filipe H.A.L., Santos P.D., Samelo J., Ramalho J.P.P., Laura L.M.S., Moreno M.J. Interaction of Hoechst 33342 with POPC Membranes at Different pH Values. *Molecules*. 2023;28;15:5640. doi: 10.3390/molecules28155640.
20. Oka N., Komuro A., Amano H., Dash S., Honda M., Ota K., Nishimura S., Ueda T., Akagi M., Okada H. Ascorbate Sensitizes Human Osteosarcoma Cells to the Cytostatic Effects of Cisplatin. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2020;8;4:e00632. doi: 10.1002/prp2.632.
21. Jiang S.S., Xie Y.L., Xiao X.Y., Kang Z.R., Lin X.L., Zhang L., Li C.S., Qian Y., Xu P.P., Leng X.X., Wang L.W., Tu S.P., Zhong M., Zhao G., Chen J.X., Wang Z., Liu Q., Hong J., Chen H.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. Fusobacterium Nucleatum-Derived Succinic Acid Induces Tumor Resistance to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Cell Host & Microbe*. 2023;31;5:781–797 e789. doi: 10.1016/j.chom.2023.04.010.
22. Ragab E.M., El Gamal D.M., Mohamed T.M., Khamis A.A. Therapeutic Potential of Chrysin Nanoparticle-Mediation Inhibition of Succinate Dehydrogenase and Ubiquinone Oxidoreductase in Pancreatic and Lung Adenocarcinoma. *European Journal of Medical Research*. 2022;27;1:172. doi: 10.1186/s40001-022-00803-y.
23. Ragab E.M., El Gamal D.M., Mohamed T.M., Khamis A.A. Impairment of Electron Transport Chain and Induction of Apoptosis by Chrysin Nanoparticles Targeting Succinate-Ubiquinone Oxidoreductase in Pancreatic and Lung Cancer Cells. *Genes & Nutrition*. 2023;18;1:4. doi: 10.1186/s12263-023-00723-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИР «Технология-3» (номер регистрации НИР в системе ЕГИСУ НИОКТР: 1230113001053).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the research project "Technology-3" (registration number of the research project in the EGISU R&D system: 1230113001053).

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

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

Л.И. Баранов, А.Н. Царев, Ф.С. Торубаров, А.С. Кретов, В.В. Петрова, А.В. Васильев, С.М. Думанский, О.А. Тихонова, Т.М. Буланова, М.В. Калинина, П.А. Шулепов, И. Дибиргаджиев, А.С. Самойлов

ЦИФРОВОЙ ДВОЙНИК РАБОТНИКА ОБЪЕКТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ НА ЭТАПЕ ПРЕДСМЕННОГО КОНТРОЛЯ

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

Контактное лицо: Леонид Иванович Баранов, e-mail: lbaranov@fmbcfmba.ru

РЕФЕРАТ

Введение. Цифровой двойник. Цифровой двойник в медицине на примере компании Philips. Цифровой двойник как объект медицинского информационного пространства. Цифровой двойник как абстракция. Цифровой двойник работника объекта использования атомной энергии на этапе предсменного контроля. Заключение.

Ключевые слова: *работник объекта использования атомной энергии, цифровой двойник, предсменный контроль, информационное медицинское пространство, абстракция*

Для цитирования: Баранов Л.И., Царев А.Н., Торубаров Ф.С., Кретов А.С., Петрова В.В., Васильев А.В., Думанский С.М., Тихонова О.А., Буланова Т.М., Калинина М.В., Шулепов П.А., Дибиргаджиев И., Самойлов А.С. Цифровой двойник работника объекта использования атомной энергии на этапе предсменного контроля // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 33–40. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-33-40

L.I. Baranov, A.N. Tsarev, F.S. Torubarov, A.S. Kretov, V.V. Petrova, E. Vasilyev, S.M. Dumansky, O.A. Tikhonova, T.M. Bulanova, M.V. Kalinina, P.A. Shulepov, I. Dibirgadzhiyev, A.S. Samoilov

Digital Twin of Worker of Nuclear Facility at the Stage of Pre-Shift Control

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

Contact person: L.I. Baranov, e-mail: lbaranov@fmbcfmba.ru

ABSTRACT

Introduction. Digital twin. Digital twin in medicine using the example of Philips. Digital twin as an object of medical information space. Digital twin as an abstraction. Digital twin of worker of nuclear facility at the stage of pre-shift control. Conclusion.

Keywords: *worker of nuclear facility, digital twin, pre-shift control, medical information space, abstraction*

For citation: Baranov LI, Tsarev AN, Torubarov FS, Kretov AS, Petrova VV, Vasilyev EV, Dumansky SM, Tikhonova OA, Bulanova TM, Kalinina MV, Shulepov PA, Dibirgadzhiyev I, Samoilov AS. Digital Twin of Worker of Nuclear Facility at the Stage of Pre-Shift Control. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):33–40. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-33-40

Введение

В настоящее время условия труда персонала предприятий атомной энергии предполагают высокую степень ответственности и связаны со значительными психическими нагрузками, в связи с чем особое внимание должно быть уделено функциональному состоянию центральной нервной системы. Соответственно, обеспечение радиационной безопасности объектов использования атомной энергии (ОИАЭ), является приоритетной задачей не только специалистов Госкорпорации «Росатом», но и медицинских организаций, сопровождающих эти предприятия. Для обеспечения профессиональной надёжности с точки зрения человеческого фактора, для отдельных категорий работников, получающих разрешение на право работ в области использования атомной энергии, Федеральным законом ФЗ-35 от 8 марта 2011 г. предусмотрено проведение обязательных медицинских осмотров и психофизиологических обследований в медицинских организациях, подведомственных ФМБА России. В отношении оперативного персонала ОИАЭ (определяемого в соответствии с приложением № 4 к приказу Минздрава России от 28.07.2020 № 749н), в целях выявления состояний и заболеваний, препят-

ствующих выполнению трудовых обязанностей, признаков воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов, в том числе алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения и остаточных явлений такого опьянения, проводятся предсменные медицинские осмотры и психофизиологические обследования.

Для оптимизации процесса проведения процедуры предсменного контроля в медицинских организациях ФМБА России внедрена автоматизированная система медицинских осмотров и психофизиологических обследований ЭСМО. Использование указанной системы создает условия для сбора и накопления показателей функционального состояния работников ОИАЭ в виде цифровых данных, что, в свою очередь, позволяет рассмотреть этот процесс с точки зрения современных подходов, связанных с цифровизацией и, в частности, с концепцией цифровых двойников.

Цифровой двойник (ЦД), появившись в промышленности как концепция и для представления промышленных объектов, все чаще упоминается в области медицины и здравоохранения, принимая вид рабочего инструмента.

Несмотря на большую популярность ЦД, а также достаточно продолжительное время развития (авторство концепции ЦД в большинстве случаев связывают с Майклом Гривсом, который датирует отправную точку 2002/03 г. [1, 2]), в 2021 г. даже сам автор отмечал, что «мы находимся на концептуальной стадии цифровых двойников» [3]. Отчасти это может быть связано с тем, что при всей кажущейся простоте предложенной концепции, обилие нюансов, сопровождающее реализацию «двойника» в цифровом или реальном пространстве заставляет уточнять определение нового понятия с учетом специфики применения и масштаба каждой отдельной решаемой с его помощью задачи. Тем не менее, различные официально принятые определения ЦД, выдвинутые крупными консорциумами или предлагаемые в рамках государственных стандартов, в своей основе по-прежнему опираются на первоначальную концепцию, что может свидетельствовать о едином подходе, продиктованном сходным общим представлением о ЦД.

Ранее, новизна концепции ЦД определялась новыми возможностями, предоставляемыми использованием зарождающегося виртуального пространства как технологической платформы визуального и поведенческого представления объектов реального мира, которые уже существовали или должны были появиться в результате реализации человеческих замыслов. В настоящее время, когда виртуальное пространство стало частью современной жизни, концепция ЦД может быть использована не только для создания новых ЦД, но и для того, чтобы интерпретировать ранее существующие надежные, хорошо зарекомендовавшие себя методы, с целью как адаптации апробированных методик к современным реалиям, так и поиска новых современных подходов к решению существующих проблем.

Цифровой двойник

В настоящее время процесс формирования понятия ЦД продолжается. С одной стороны, ЦД стал популярным термином, с другой, – не изжил черты так называемого предтермина [4]. Как отмечалось выше, ЦД в настоящее время имеет множественные определения, как общего характера, так и с учетом специфики применения, однако первоначальная концепция, остающаяся

уже более 20 лет практически неизменной, по-прежнему является для них универсальной основой. Учитывая то, что сам автор к настоящему времени не изменил своего отношения ни к концепции, ни к собственным определениям и классификации ЦД, данная работа построена целиком на предложенном им подходе как устоявшейся и последовательно продолжающей свое развитие системе. Необходимо отметить, что ЦД в рамках подхода М. Гривса изначально был предназначен для описания жизненного цикла промышленного продукта, однако, как будет показано ниже, это не влияет на его применение и в других областях. Приведем краткое описание ЦД по материалам работ [1–3, 5].

Концепция ЦД

Первоначально модель ЦД была представлена в виде концепции «виртуального, цифрового эквивалента физического продукту или цифровому двойнику», которая «состоит из трех основных частей: а) физические продукты в реальном пространстве, б) виртуальные продукты в виртуальном пространстве и в) соединения данных и информации, которые связывает виртуальные и реальные продукты вместе» [1].

Данная концепция не имела названия и была представлена как «идеальная» для управления жизненным циклом продукта. Название «цифровой близнец» она получила в 2010 г. в НАСА. В работе [2] описание концепции подверглось небольшим изменениям, что придало ей более общий вид: «Модель цифрового близнеца – это концепция, которая, как показано на рис. 1, состоит из трех основных элементов: фактического или предполагаемого физического элемента на левой стороне, который в настоящее время существует или будет существовать в физическом мире (“Физический близнец”), виртуального или цифрового аналога на правой стороне, который существует в виртуальном или цифровом мире (“Цифровой близнец”), и канала передачи данных и информации между этими двумя элементами (“Цифровая нить”).

Определение ЦД

В работе [5] приводится определение ЦД. Цифровой двойник (Digital Twin, DT) представляет собой



Рис. 1 Модель цифрового близнеца [2]

Fig. 1. The digital twin model [2]

набор виртуальных информационных конструкций, которые полностью описывают потенциальный или фактический физический произведенный продукт от микроатомного уровня до макрогеометрического. В оптимальном случае любая информация, которую можно было бы получить при проверке физического изготовленного продукта, может быть получена от его цифрового двойника.

Типы ЦД

В 2016 г. высокоуровневая недифференцированная модель, представленная выше, была разделена на типы:

- Прототип цифрового близнеца (Digital Twin Prototype, DTP) – прототип продукта с вариантами или всех продуктов, которые могут быть созданы.
- Экземпляр цифрового близнеца (Digital Twin Instance, DTI) – сами отдельные продукты или все продукты, которые появились.
- Агрегат цифровых близнецов (Digital Twin Instance, DTA), совокупность всех DTI или всех продуктов, которые были созданы.

В работе [5] типы были кратко обозначены следующим образом:

Прототип ЦД (DTP). Этот тип цифрового двойника описывает прототип физического артефакта. Он содержит наборы информации, необходимые для описания и создания физической версии, которая дублирует виртуальную версию. Эти информационные наборы включают, но не ограничиваются ими, требования, полностью аннотированную 3D-модель, спецификацию материалов (со спецификациями материалов), спецификацию процессов, спецификацию услуг и спецификацию утилизации.

Экземпляр цифрового близнеца (DTI). Этот тип цифрового двойника описывает конкретный соответствующий физический продукт, с которым индивидуальный цифровой двойник остается связанным на протяжении всего срока службы этого физического продукта. В зависимости от требуемых вариантов использования этот тип цифрового двойника может содержать, но опять же не ограничивается, следующим набором информации: Полностью аннотированная 3D-модель с общим определением размеров и допусков [...], спецификация процесса, где перечислены операции, которые были выполнены при создании этого физического экземпляра, наряду с результатами любых измерений и тестов на экземпляре, сервисной записью, описывающей выполненное в прошлом обслуживание и заменяемые компоненты, а также рабочие состояния, полученные на основе фактических данных датчиков, текущих, прошлых фактических и прогнозируемых на будущее.

Агрегат цифровых двойников (DTA). Этот тип цифрового двойника представляет собой совокупность всех экземпляров цифрового двойника. В отличие от DTI, данные могут не представлять собой независимую структуру данных. Это может быть вычислительная конструкция, которая имеет доступ ко всем экземплярам и запрашивает их либо разово, либо проактивно. В инициативном порядке DTA может постоянно проверять показания датчиков и соотносить эти показания датчиков со сбоями, чтобы обеспечить возможность прогнозирования.

Кроме типов, еще было введено понятие пространства цифрового двойника (Digital Twin Environment, DTE) – это интегрированное многодоменное пространство физических приложений для работы с цифровыми двойниками для различных целей. Или, например, по определению [6] «логическая среда, в которой программ-

ные и иногда аппаратные компоненты взаимодействуют для моделирования всей системы или подсистемы».

Цифровой двойник в медицине на примере решения компании Philips

Как было отмечено выше, ЦД предназначались в первую очередь для использования в сфере промышленного производства и, в частности, для управления жизненным циклом продукта (создание, производство, эксплуатация/поддержка, ликвидация). Однако развитие информационного пространства, способствующее расширению популярности и использования виртуальных продуктов и конструкций, не могло не привлечь внимания специалистов других сфер деятельности. Так, например, в 2018 г. в блоге компании Philips под заголовком «Возникновение цифрового двойника: какую пользу может получить здравоохранение?», на тот момент, технический директор Хенк ван Хотен (Henk van Houten) задается вопросом «Если цифровые близнецы предлагают так много возможностей для поддержания работоспособности физических систем и устройств, можем ли мы применить ту же концепцию к людям?» [7]. Спустя три месяца в следующей работе он рассказывает о построении ЦД сердца [8].

Приведенный Хенк ван Хотеном пример построения ЦД [8] основан на HeartModel, созданной к 2015 г. HeartModel – клиническое приложение, которое позволяет кардиологам оценивать несколько функций сердца, имеющих отношение к диагностике и лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Оно автоматически генерирует 3D-изображения левых камер сердца пациента на основе набора 2D-ультразвуковых изображений. HeartModel также вычисляет, насколько хорошо сердце прокачивает кровь, что является важным показателем возможной сердечной недостаточности. В основе работы HeartModel – модель сердца, отражающая общие знания о структурном устройстве сердца, об изменении его расположения и форме. Модель была построена на основе обучения на примерно тысяче ультразвуковых изображений. На основе изображений сердца конкретного пациента, HeartModel преобразует общую модель в персональную (рис. 2).



Рис. 2 Как HeartModel создает персонализированную модель вашего сердца [8]

Fig. 2. How HeartModel creates a personalized model your heart [8]

По мнению автора, сила этого подхода в том, что он сочетает научно подтвержденные знания анатомии сердца с передовым анализом данных.

В блоге Philips представлен несколько иной подход к построению ЦД, который отражает специфику медицины. Построение ЦД для промышленности основывается на результатах конструкционного подхода для создания продукта, аналогов которого, в отдельных случаях, может не существовать. В описываемом же примере построения ЦД сердца, основой является «научно подтвержденные знания анатомии сердца с передовым анализом данных», то есть для решения медицинских задач, прототип ЦД строится в первую очередь на ранее сформированном научно-обоснованном подходе к решению *аналогичных* медицинских задач.

Тем не менее, предельные ранее типы ЦД (ДТР, ДТИ) остаются по-прежнему актуальными. Если рассмотреть пример построения ЦД сердца с точки зрения представленных выше типов ЦД, то ДТР в данном случае будет цифровая модель сердца, которая содержит предварительные знания о его общем структурном устройстве, а ДТИ – построенная на ее базе отдельная персонализированная модель, отражающая реальный орган конкретного пациента.

Медицинская специфика также будет проявляться в том, что массовое распространение и интенсивное использование ЦД может привести к тому, что ДТР, совершенствование которого непосредственно связано с развитием ДТА, может со временем утратить свою самостоятельность и будет привязанным к фиксированной версии ДТА.

Несмотря на то, что в блоге Philips приводится частный пример и упоминаются только фирменные решения, приведенные в указанных записях рассуждения носят достаточно общий характер, чтобы считать подход компании показательным.

Интервал между записями в блоге составляет всего три месяца. Конечно же, за такой короткий срок разработать и применить передовую технологию практически невозможно. Собственно и в записи указывается на запуск основного технического решения, лежащего в основе последующего процесса создания ЦД, тремя годами раньше – 2015 г. (а, в свою очередь, её разработка относит стартовую позицию еще на более ранний рубеж). Таким образом, этот пример становится показательным еще и за счет того, что хорошо иллюстрирует тот факт, что ЦД это не только нечто искусственно синтезированное и адаптированное для практического использования, но и результат новых возможностей и явлений, возникающих по мере расширения цифровизации общества на всех уровнях и, в частности, в медицине.

Цифровой двойник как объект медицинского информационного пространства

В публикациях о ЦД обычно основное внимание уделено проблемам, касающимся их формирования, и очень редко обсуждается среда их существования. В сфере промышленности это вполне объяснимо – ЦД создаются и хранятся в соответствующих информационных системах, предназначенных для поддержки выпуска новой продукции. Но как описать пространство для ЦД, если этот ЦД относится к человеку? Несложно предположить, что в таком случае необходимо принимать во внимание не только технические аспекты, но и правила и ограничения, свойственные общественным отношениям. С другой стороны, встает проблема характеристики ЦД с учетом того, что создать абсолютно эквивалентную цифровую модель человека (по край-

ней мере в настоящее время) невозможно, к тому же это может не представлять необходимости с учетом специфики решаемых задач.

В примере из блога компании Philips, запись, посвященная созданию ЦД сердца человека, начинается с предположения: «Возможно, самая захватывающая часть цифровизации здравоохранения – это не цифровизация как таковая. Скорее, это соединение физического мира людей и объектов с виртуальным миром цифровой информации». И это единственное упоминание о «мире виртуального», хотя от уровня его совершенства напрямую будет зависеть степень плотности соединения с реальным, а цифровизация в своем развитии и создает «виртуальный мир цифровой информации».

Несмотря на то, что понятие «виртуальный» получило широкое распространение, с точки зрения лингвистики оно само объект исследований и является «полисемантическим, десемантизированным, содержащим в себе противоположные группы значений» [9]. «Виртуальный» может использоваться и в значении «действительный» и в значении «мнимый». Кроме того, это понятие не отражает технической сути явления. В связи с этим в дальнейшем изложении перейдем к официально представленной терминологии.

Приведем следующие официальные определения:

- информация – сведения (сообщения, данные) независимо от формы их представления [10];
- информационные технологии – процессы, методы поиска, сбора, хранения, обработки, предоставления, распространения информации и способы осуществления таких процессов и методов [10];
- информационный объект – совокупность данных и программного кода, обладающая свойствами (атрибутами) и методами, позволяющими определенным образом обрабатывать данные. Самостоятельная единица применения и хранения в ИИС [11];
- информационное пространство – совокупность информационных ресурсов, созданных субъектами информационной сферы, средств взаимодействия таких субъектов, их информационных систем и необходимой информационной инфраструктуры [12];
- информационный ресурс – информация, источник информации либо информационная система, содержащие различные сведения, в том числе обновляемые [13] (данное определение предложено в [13] на основании представленного анализа различных источников, поскольку «легальная дефиниция [...] отсутствует»).

В рамках этих определений ЦД – информационный объект или информационный ресурс информационного пространства, полученный в результате анализа и преобразования информации на основе использования информационных ресурсов, а также применения информационных технологий.

Из определения информационного пространства видно, что оно масштабируется в широких пределах и, несколько упрощая, может быть физически представлено как одним компьютером, так и, например, всей сетью Интернет в целом. Именно возможность повсеместного присутствия информационного пространства в совокупности с средствами доступа и хранения превращает персональные наборы данных в полноценные ЦД, когда цифровые копии реальных объектов и явлений становятся доступными как информационные объекты или информационные ресурсы, которые могут поддерживать двустороннюю связь с оригиналами вне зависимости от расстояния или времени.

Дополнительно необходимо отметить следующее: область медицины накладывает особые требования для доступа к персональным данным пациента, к которым, несомненно, относится ЦД как носитель персональных данных человека. Соответственно, учитывая требование [14] «обработка персональных данных в информационных системах в сфере здравоохранения осуществляется с соблюдением требований, установленных законодательством Российской Федерации в области персональных данных, и соблюдением врачебной тайны», а также, что согласно [15] «субъекты критической информационной инфраструктуры – государственные органы, государственные учреждения, российские юридические лица и (или) индивидуальные предприниматели, которым на праве собственности, аренды или на ином законном основании принадлежат информационные системы, информационно-телекоммуникационные сети, автоматизированные системы управления, функционирующие в сфере здравоохранения [...]» информационное пространство для ЦД медицинского назначения должно иметь специфические черты организации, удовлетворяющие всем требованиям законодательства и представлять собой особый вид – «медицинское информационное пространство».

Цифровой двойник как абстракция

Важным свойством ЦД является свойство воплощения реальных объектов в виде неограниченного количества абстракций, каждая из которых представляет только те черты прототипа (оригинала), которые важны для конкретных целей. При этом количество ЦД ограничено только необходимостью их применения.

Под «абстракцией» здесь подразумевается следствие сразу трех определений:

- Абстракция – сокращенное по длительности или степени без потери смысла понятие, используемое для дифференциации между реальной системой и моделью реальной системы [16].
- Абстракция – процесс отсечения единичного, случайного или несущественного для последующих шагов работы [17].
- Абстракция выделяет существенные характеристики некоторого объекта, отличающие его от всех других видов объектов, и таким образом четко описывает его концептуальные границы с точки зрения наблюдателя [18].

Из потенциальных возможностей применения абстракций, воплощаемых в информационных объектах и ресурсах, следует весьма ценное свойство ЦД с точки зрения использования для нужд медицины: возможности персонализации обобщенных искусственно созданных моделей. Так, в [8] на примере сердца показана предоставляемая ЦД возможность перехода от искусственно созданной общей анатомической модели, основанной на популяционных данных, к персональной, отражающей уникальные характеристики. Кроме того, информационный объект представляет собой абстракцию реального органа (сердца), не только в силу того, что он создан для его отражения только как «насоса, питающего жизнь» (точнее, модель предназначена для измерения объемов, обычно наблюдаемых в клинической практике и адаптируема к индивидуальным особенностям без наличия выраженных структурных изменений [19]), хотя для целей использования такого ЦД, представленных в статье, этого вполне достаточно, но и как отдельного автономного объекта, который в природе не существует.

Еще одной сильной стороной таких абстракций является то, что они, в частности, представляя из себя ло-

гически связанный набор показателей, описывающих реальный объект только с интересующей точки зрения (на определенном уровне абстракции), будучи объектами информационного пространства, могут представлять собой эквивалент прототипа в информационном пространстве.

Подобные объекты могут быть очень полезны, например, для описания состояния здоровья для выявления соответствия (несоответствия) нормативам профессионально значимых психологических и психофизиологических характеристик.

Цифровой двойник работника объекта использования атомной энергии на этапе предсменного контроля состояния здоровья

Специфика работы на объектах использования атомной энергии не только предъявляет особые требования к здоровью работников, но и предполагает постоянный контроль за его состоянием. Объем показателей здоровья, подлежащих контролю, и периодичность проверок определены набором соответствующих документов. Процедура контроля утверждена приказами Минздрава России [21, 22], а требования к реализации методик обследования описаны в методических указаниях [20].

Если рассмотреть данные регламенты как основу построения ЦД, то, по аналогии с вышеприведенным примером, можно найти очень много общих мест. Для определенности будем рассматривать только участок предсменного контроля здоровья как отдельный этап трудового процесса. На этом этапе сотрудник рассматривается только с точки зрения индивидуального состояния здоровья, которое в свою очередь характеризуется установленным набором параметров, удовлетворяющих принятым нормативам. Нормативы являются средними значениями для популяции. Значения для установленного набора параметров получают при помощи медицинских изделий, предназначенных для проведения медицинских исследований состояния организма человека. Результаты предсменного медицинского осмотра заносятся в информационную систему (банк данных [20]).

Рассмотрим последовательно процесс прохождения этапа предсменного контроля с точки зрения концепции, определения и соответствия типам ЦД, описанных выше. Для последовательности изложение «виртуальное пространство» будет рассматриваться как «информационное пространство», а, соответственно, «виртуальный объект» в данном случае – как «информационный ресурс».

Концепция ЦД

I. Фактический или предполагаемый физический элемент, который в настоящее время существует или будет существовать в физическом мире («физический близнец»).

«Фактическим элементом физического мира» в данном случае является работник ОИАЭ, проходящий предсменный осмотр.

II. Виртуальный или цифровой аналог, который существует в виртуальном или цифровом мире («цифровой близнец»).

Как уже было отмечено, в рамках данного обсуждения рассматривается процедура определения годности к выполнению ежедневных трудовых обязанностей таких работников. Эта процедура четко регламентирована соответствующими документами, которые практически устанавливают уровень абстракции описания каждого работника, представляющего собой на данном участке производства носителя определенного набора параметров. Совокупность представленных в наборе параме-

тров его полностью описывает. Такой подход, будучи необходимым для отображения реального объекта в информационное пространство, полностью обусловлен особенностями реального пространства: дать необходимую объективную оценку в ограниченный период времени, то есть построение ЦД происходит в соответствии с обычным порядком, свойственным реальному пространству.

Согласно методическим указаниям, «данные медицинских и психофизиологических обследований работников объектов использования атомной энергии сохраняются в банке данных лечебных учреждений и психофизиологических лабораторий». Таким образом, документом предусмотрен перенос данных работников ОИАЭ в информационное пространство. Заметим, что определение информационного пространства не содержит никаких количественных характеристик, сосредотачивая внимание на его основных составляющих. Соответственно, даже единственный компьютер, используемый для проведения процедуры психофизиологического обследования, используемый также для хранения банка данных предсменного контроля, может быть рассмотрен как инфраструктурный объект локального информационного пространства. Современные же решения, получившие широкое распространение (например, система «ЭСМО»), используя инфраструктуру связи глобальных масштабов, являются уже частями глобального информационного пространства.

Таким образом, виртуальным или цифровым аналогом будет определенный, строго периодически пополняемый набор однородных цифровых записей, взаимно однозначно соотносимый с конкретным работником, прошедшим контрольные обследования.

III. Канал передачи данных и информации между этими двумя элементами («цифровая нить»).

Канал передачи данных носит комбинированный характер и состоит комплекса медицинских изделий, предназначенных для проведения медицинских исследований состояния организма человека, средств передачи информации и банка данных цифровых записей.

Определение ЦД

ЦД, описанный выше в виде концепции, будет полностью соответствовать определению, предложен-

ному автором концепции (см. выше), с учетом уровня абстракции рассматриваемого явления. На принятом уровне абстракции (набор параметров, установленный руководящими документами, с которым сопоставлены периодически обновляемые данные, получаемые в момент присутствия их физического носителя) ЦД будет представлять информационный объект (т.к. банк данных – автоматизированное хранилище информации, включает базу данных (БД) и программную систему управления базами данных [17]) медицинского информационного пространства, который будет связан со своим физическим прототипом цифровыми нитями все время, которое отведено на контакт.

Замечание к определению ЦД

Несмотря на то, что концепция ЦД развивается уже почти 20 лет и находит все больше применений, с ней связанные устойчивые понятия, и собственно само определение ЦД появились относительно недавно. Формулировки, представленные авторитетными представителями промышленности или закрепленные в государственных стандартах, относятся к концу 2020 г. – середине 2021 г. Однако большинство из них изначально не являются универсальными, при том что, как было отмечено выше, мы по-прежнему находимся на уровне концепции. В связи с этим есть некоторые разночтения по поводу определений. В [4] освещая эту проблему, графически представили границы понятия ЦД в публикациях (рис. 3).

Как видно из рисунка, есть два основных подхода – представление в виде модели и представление в виде копии. По мнению авторов, обозначение «копия» подходит наилучшим образом. Если рассматривать с этих позиций ЦД, представленный Philips, то это более «модель, способная прогнозировать поведение физического двойника», к ЦД же предсменного осмотра более подходит определение «цифровая копия объекта». Однако на уровне концепции различия практически исчезают.

Типы ЦД

Если рассматривать ЦД работника ОИАЭ на этапе предсменного контроля с точки зрения типов, то ДТР – это набор параметров, определенных руководящими документами; ДТИ – объект хранения банка данных,

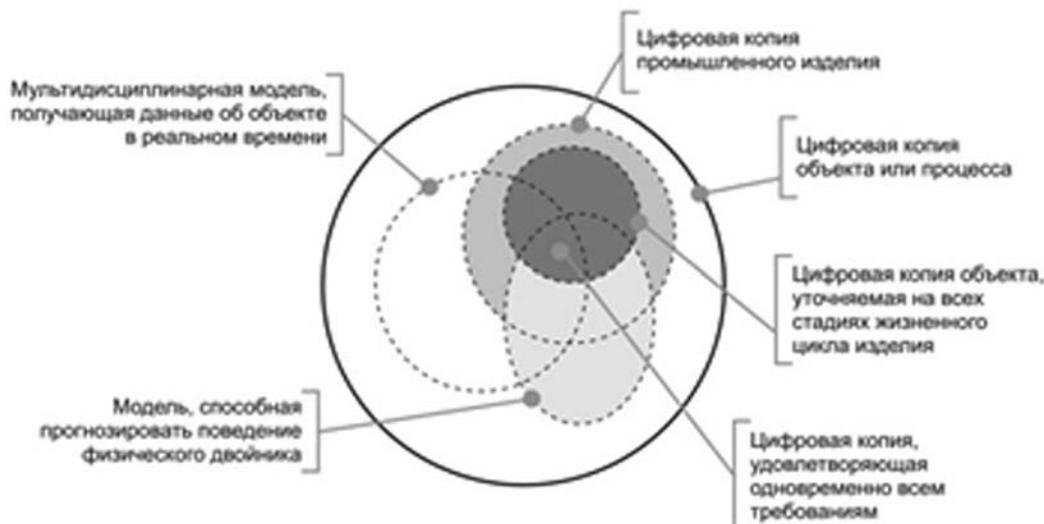


Рис. 3. Границы понятия «цифровой двойник» в современных публикациях [23]

Fig. 3 The boundaries of the concept of «digital twin» in modern publications [23]

связанных с конкретным работником; ДТА – может быть рассмотрен в виде нормативных значений, поскольку эти значения, будучи средними для популяции, практически определяют «нормального работника»; DTE – медицинское информационное пространство.

Таким образом, можно утверждать, что в результате организации процедуры предсменных осмотров работником объектов атомной энергии возникают их цифровые двойники. Причем, будучи объектами медицинского информационного пространства, они могут быть использованы и в других целях как в режиме online, так и в виде пассивных цифровых копий.

Заключение

По мере углубления процессов цифровизации и роста числа новых возможностей, связанных с применением соответствующих технологий, некоторые апробированные методики, не теряя своей актуальности, не только получают новое прочтение, но и становятся источниками качественно новых результатов. Цифровые двойники, предложенные первоначально для контроля жизненного цикла продукта как концепция, становятся все более востребованным способом описания взаимодействия с информационным пространством и предоставляют средство решения реальных проблем в более комфортных цифровых условиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Grieves M. Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication // Researchgate. URL: https://www.researchgate.net/publication/275211047_Digital_Twin_Manufacturing_Excellence_through_Virtual_Factory_Replication. (Available 13.09.2022).
- Grieves M. Intelligent Digital Twins and the Development and Management of Complex Systems [version 1; peer review: 4 approved]. URL: <https://digitaltwin1.org/articles/2-8>. (Available 07.08.2023).
- Gonzalez C.M. 6 Questions with Michael Grieves on the Future of Digital Twins URL: <https://www.asme.org/topics-resources/content/6-question-with-michael-grieves-on-the-future-of-digital-twins>. (Available 06.07.2023).
- Прохоров А., Лысачев М. Боровков А. Цифровой двойник. Анализ, тренды, мировой опыт. Корпоративное издание РОСАТОМ. М.: ООО «АльянсПринт», 2020. 401 с.
- Grieves M. Origins of the Digital Twin Concept. URL: https://www.researchgate.net/publication/307509727_Origins_of_the_Digital_Twin_Concept. (Дата обращения: 06.07.2023). DOI:10.13140/RG.2.2.26367.61609.
- URL: <https://www.redhat.com/en/resources/understanding-digital-twin-environments-detail>. (Дата обращения: 10.08.2023).
- URL: <https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/blogs/innovation-matters/20180830-the-rise-of-the-digital-twin-how-healthcare-can-benefit.html>. (Дата обращения: 11.07.2023).
- URL: <https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/blogs/innovation-matters/20181112-how-a-virtual-heart-could-save-your-real-one.html>. (Дата обращения: 11.07.2023).
- Зудилина Н.В. О некоторых причинах существования “платоновских” (“действительный”, “мнимый”) и “аристотелевских” (“возможный”, “эффективный”) значений, в которых выражен смысл слова “virtual” в русском языке // Вестник Московского университета. Серия 22. Теория перевода. 2019. № 3.
- Об информации, информационных технологиях и о защите информации: Федеральный закон от 27.07.2006 № 149-ФЗ.
- ГОСТ 33707-2016. (ISO/IEC 2382:2015) Информационные технологии (ИТ). Словарь.
- О стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы: Указ Президента РФ от 09.05.2017 № 203.
- Что понимается под информационным ресурсом? // СПС Консультант+. Актуально на 10.08.2023.
- Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023).
- О безопасности критической информационной инфраструктуры Российской Федерации: Федеральный закон от 26.07.2017 N 187-ФЗ (ред. от 10.07.2023).
- ГОСТ Р 54136-2010. Системы промышленной автоматизации и интеграция: Руководство по применению стандартов, структура и словарь.
- Терминологический словарь автоматизации строительства и производственных процессов. DOI 10.34660/c0727-6092-6372-а. Электронный ресурс: <http://slovar-avt.ru/> (Дата обращения: 02.08.2023).
- Буч Г., Максимчук Р.А., Энгл М.У., Янг Б.Дж., Коаллен Д., Хьюстон К.А. Объектно-ориентированный анализ и проектирование с примерами приложений / Пер. с англ. М.: ООО И.Д. Вильямс, 2008. 720 с.
- HeartModelA.I. Removing the complexity of Live 3D Quantification. Электронный ресурс: https://www.philips.com/c-dam/b2bhc/master/feature-details/aius/452299111691_heart-model_whitepaper_lr.pdf. (Дата обращения: 17.08.2023).
- Методические указания по проведению медицинских осмотров и психофизиологических обследований работников объектов использования атомной энергии. М., 1998. 28 с.
- Об утверждении требований к проведению медицинских осмотров и психофизиологических обследований работников объектов использования атомной энергии, порядка их проведения, перечня медицинских противопоказаний для выдачи разрешения на выполнение определенных видов деятельности в области использования атомной энергии и перечня должностей работников объектов использования атомной энергии, на которые распространяются данные противопоказания, а также формы медицинского заключения о наличии (отсутствии) медицинских противопоказаний для выдачи разрешения на выполнение определенных видов деятельности в области использования атомной энергии: Приказ Минздрава России от 28.07.2020 № 749н.
- Об утверждении порядка и периодичности проведения предсменных, предрейсовых, послесменных, послерейсовых медицинских осмотров, медицинских осмотров в течение рабочего дня (смены) и перечня включаемых в них исследований: Приказ Минздрава России от 30 мая 2023 г. № 266н.

REFERENCES

- Grieves M. Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication. Researchgate. URL: https://www.researchgate.net/publication/275211047_Digital_Twin_Manufacturing_Excellence_through_Virtual_Factory_Replication. (Available 13.09.2022).
- Grieves M. Intelligent Digital Twins and the Development and Management of Complex Systems [version 1; peer review: 4 approved]. URL: <https://digitaltwin1.org/articles/2-8>. (Available 07.08.2023).
- Gonzalez C.M. 6 Questions with Michael Grieves on the Future of Digital Twins URL: <https://www.asme.org/topics-resources/content/6-question-with-michael-grieves-on-the-future-of-digital-twins>. (Available 06.07.2023).
- Prokhorov A., Lysachev M. Borovkov A. *Tsifrovoy Dvoynik. Analiz, Trendy, Mirovoy Opyt. Korporativnoye Izdaniye ROSATOM = Digital Twin. Analysis, Trends, World Experience*. Corporate publication ROSATOM. Moscow Publ., 2020. 401 p. (In Russ.).

5. Grieves M. Origins of the Digital Twin Concept. URL: https://www.researchgate.net/publication/307509727_Origins_of_the_Digital_Twin_Concept. (Available 06.07.2023). DOI:10.13140/RG.2.2.26367.61609.
6. URL: <https://www.redhat.com/en/resources/understanding-digital-twin-environments-detail>. (Available: 10.08.2023).
7. URL: <https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/blogs/innovation-matters/20180830-the-rise-of-the-digital-twin-how-healthcare-can-benefit.html>. (Available:11.07.2023).
8. URL: <https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/blogs/innovation-matters/20181112-how-a-virtual-heart-could-save-your-real-one.html>. (Дата обращения:11.07.2023).
9. Zudilina N.V. About Some Reasons for the Existence of “Platonic” (“Real”, “Imaginary”) and “Aristotelian” (“Possible”, “Effective”) Meanings in which the Meaning of the Word “Virtual” Is Expressed in Russian. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 22. Teoriya Perevoda*. 2019;3 (In Russ.).
10. On Information, Information Technologies and Information Protection: Federal Law of July 27, 2006 No. 149-FZ. (In Russ.).
11. GOST 33707-2016. (ISO/IEC 2382:2015) Information Technology (IT). Dictionary. (In Russ.).
12. O Strategies for the development of the information society in the Russian Federation for 2017 - 2030: Decree of the President of the Russian Federation dated 05/09/2017 No. 203. (In Russ.).
13. What is meant by an information resource? // SPS Consultant+. Current as of 10.08.2023. (In Russ.).
14. On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation: Federal Law of November 21, 2011 N 323-FZ (as Amended 24.07.2023). (In Russ.).
15. On the Security of Critical Information Infrastructure of the Russian Federation: Federal Law Dated July 26, 2017 N 187-FZ (as Amended on July 10, 2023) (In Russ.).
16. GOST R 54136-2010. Industrial Automation Systems and Integration: Standards Application Guide, Structure and Vocabulary. (In Russ.).
17. Terminological Dictionary of Automation of Construction and Production Processes. DOI 10.34660/c0727-6092-6372-a. URL: <http://slovar-avt.ru/> (Available: 02.08.2023). (In Russ.).
18. Butch G., Maksimchuk R.A., Engle M.W., Young B.J., Conallen D., Houston K.A. Object-Oriented Analysis and Design with Example Applications. Moscow Publ., 2008. 720 p. (In Russ.).
19. HeartModelA.I. Removing the complexity of Live 3D Quantification. URL: https://www.philips.com/c-dam/b2bhc/master/feature-details/aius/452299111691_heartmodel_whitepaper_lr.pdf. (Available: 17.08.2023).
20. Guidelines for Conducting Medical Examinations and Psychophysiological Examinations of Workers at Nuclear Energy Facilities. Moscow Publ., 1998. 28 p. (In Russ.).
21. On Approval of Requirements for Medical Examinations and Psychophysiological Examinations of Employees of Nuclear Energy Facilities, the Procedure for Conducting Them, a List of Medical Contraindications for Issuing Permission to Perform Certain Types of Activities in the Field of Atomic Energy Use and a List of Positions of Employees of Nuclear Energy Facilities That Are Subject to These Contraindications , as Well as Forms of a Medical Report on the Presence (Absence) of Medical Contraindications for Issuing Permission to Perform Certain Types of Activities in the Field of Atomic Energy Use: Order of the Ministry of Health of Russia dated July 28, 2020 No. 749n. (In Russ.).
22. On Approval of the Procedure and Frequency of Pre-Shift, Pre-Trip, Post-Shift, Post-Trip Medical Examinations, Medical Examinations During the Working Day (Shift) and the List of Studies Included in Them: Order of the Ministry of Health of Russia dated May 30, 2023 No. 266n (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: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

А.В. Титов, Ю.С. Бельских, Д.В. Исаев, Н.К. Шандала, Т.А. Дороньева,
И.И. Богданов, М.П. Семенова, А.А. Шитова, С.Л. Бурцев

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА В РАЙОНЕ ПЛОЩАДКИ УРАНОВОГО НАСЛЕДИЯ – ШАХТА «СТЕПНАЯ» (КАЛМЫКИЯ)

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

Контактное лицо: Алексей Викторович Титов, e-mail: titov_fmbc@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование радиоэкологической обстановки на территории площадки «уранового наследия» бывшей шахты «Степная» в Республике Калмыкия.

Материал и методы: Для измерения мощности амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) использовался метод пешеходной гамма-съемки с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» и дозиметра-радиометра МКС-АТ6101с.

Активность гамма-излучающих радионуклидов в пробах почвы измерялась на стационарном гамма-спектрометре фирмы CANBERRA. Измерение активности ^{210}Po и ^{210}Pb проводилось на радиометрической установке УМФ-2000 после их радиохимического выделения из проб.

Кратковременные измерения объемной активности (ОА) и эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона выполнялись аэрозольным альфа-радиометром радона и торона РАА-20П2 «Поиск».

Оценки доз облучения биообъектов выполнены с использованием дозовых коэффициентов из Публикации 136 МКРЗ с учетом рекомендаций P52.18.820-2015.

Результаты: Значения МАЭД на площадке шахты варьируют в диапазоне от 0,1 до 0,36 мкЗв/ч, причем на 80 % площади не превышают фонового значения 0,14 мкЗв/ч. Вдоль дороги от шахты до поселка Нарта значения МАЭД не превышают фоновых значений, за исключением участка в районе дамбы, где на локальном участке площадью около 300 м² достигают 0,49 мкЗв/ч.

Удельная активность природных радионуклидов в почве ниже критериев отнесения к твердым радиоактивным отходам (ТРО). Внутри имеющихся на территории площадки строений ЭРОА радона при определенных погодных условиях достигает 13 кБк/м³, а на территории – 1–1,5 кБк/м³.

Экологический риск для рассмотренных наземных биообъектов (трава, почвенный червь, змея и мышевидные грызуны) не превышает 0,025.

Заключение: Радиационная обстановка на площадке шахты «Степная» удовлетворяет требованиям СП ЛКП-91, действовавшим до 2020 г. Однако для передачи объекта органу местного самоуправления необходимо проведение работ по рекультивации в соответствии с Федеральным законом «О переводе земель или земельных участков из одной категории в другую» от 21.12.2004 № 172-ФЗ и ГОСТ Р 59057–2020 «Охрана окружающей среды. Земли. Общие требования по рекультивации нарушенных земель».

Дозы облучения биообъектов не оказывают значимого влияния на заболеваемость, репродукцию и продолжительность жизни наземных биообъектов.

Ключевые слова: биообъект, гамма-излучение, естественные радионуклиды, радиоэкологическое обследование, шахта, удельная активность

Для цитирования: Титов А.В., Бельских Ю.С., Исаев Д.В., Шандала Н.К., Дороньева Т.А., Богданов И.И., Семенова М.П., Шитова А.А., Бурцев С.Л. Радиоэкологическая обстановка в районе площадки уранового наследия – шахта «Степная» (Калмыкия) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 41–49. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-41-49

A.V. Titov, Iu.S. Belskikh, D.V. Isaev, N.K. Shandala, T.A. Doroneva,
I.I. Bogdanov, M.P. Semenova, A.A. Shitova, S.L. Burtsev

Radio-Ecological Situation in the Area of the Uranium Legacy Site – Stepnaya Mine (Kalmykia)

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

Contact person: A.V. Titov, e-mail: titov_fmbc@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the radio-ecological situation on the “uranium legacy” site of the former Stepnaya mine in the Republic of Kalmykia.

Material and methods: To measure the ambient dose equivalent rate (ADER), the pedestrian gamma survey method was used using a portable spectrometric complex MКС-01А Multirad-M and dosimeter-radiometer MКС-АТ6101с.

The activity of gamma-emitting radionuclides in soil samples was measured using a stationary gamma spectrometer from CANBERRA. The activities of ^{210}Po and ^{210}Pb were measured using a radiometric installation UMF-2000 following their radiochemical separation from samples.

Short-term measurements of activity concentration (AC) and equivalent equilibrium activity concentration (EEAC) of radon were carried out with an aerosol alpha radiometer for radon and thoron RAA-20P2 Poisk.

Doses of radiation exposure to biological objects were estimated using dose coefficients provided by ICRP Publication 136 taking into account recommendations R52.18.820-2015.

Results: Gamma ADER values at the mine site vary over the range from 0.1 to 0.36 $\mu\text{Sv/h}$, and on 80 % of the area these values do not exceed the background value of 0.14 $\mu\text{Sv/h}$. Along the road from the mine to Narta village the ADER values do not exceed background values with exception of the area around the dam, where in a local part of this area of about 300 м² these values reach 0.49 $\mu\text{Sv/h}$.

The specific activities of natural radionuclides in the soil are below the criteria for classification as solid radioactive waste (SRW). Under the certain weather conditions, radon EEAC inside the buildings on the site reaches 13 kBq/m³, and on the territory 1-1.5 kBq/m³. Ecological risk for the terrestrial biological objects under consideration (grass, soil worm, snake and mouse-like rodents) does not exceed 0.025.

Conclusions: The radiation situation at the Stepnaya mine site meets the requirements of SP LKP-91, which were in force until 2020. However, in order to transfer the facility to a local government body, reclamation work should be carried out in accordance with the Federal Law "On the Transfer of Lands or Land Plots from One Category to Another" dated December 21, 2004 No. 172-FZ and GOST R 59057—2020 «Environmental Protection. Lands. General Requirements for Reclamation of Affected Lands».

Doses of exposure to biological objects do not impact significantly on morbidity, reproduction and life expectancy of terrestrial biological objects.

Keywords: bioobject, gamma radiation, natural radionuclides, radio-ecological survey, mine, specific activity

For citation: Titov AV, Belskikh IuS, Isaev DV, Shandala NK, Doroneva TA, Bogdanov II, Semenova MP, Shitova AA, Burthev SL. Radio-Ecological Situation in the Area of the Uranium Legacy Site – Stepnaya Mine (Kalmykia). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):41–49. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-41-49

Введение

В середине 20-го века геологоразведка обнаружила в Республике Калмыкия (РК) шесть рудных полей, в том числе в 1958 г. в 40 км к югу от г. Элиста крупное урановое месторождение «Степное» [1]. По масштабам и геологическому строению резко выделялась рудная залежь месторождения «Степное» мощностью от 0,4 до 2,5 м. Она размещалась в промоине глубиной до 10 м, существовавшей в палеорельефе морского бассейна, и протягивалась на 11 км. Общая ее площадь составляла 10 км². Руды состоят из фоссилизованных костных остатков ихтиофауны (15 %), тонкодисперсного пирита (35 %) и глинистого материала (46 %). Размер основной массы (86 %) костных остатков не превышает 0,1–0,5 мм, а более крупные обломки костей и позвонки (14 %) достигают 3–5 см. Содержание урана в рудной залежи колеблется от 0,012 до 0,07 %, а редких земель – от 0,2 до 0,37 % [2].

Минимальная глубина залегания рудного пласта в северо-восточной части месторождения составляла 170–180 м, а в юго-западной – свыше 900 м. Месторождение было передано в ведение Министерства среднего машиностроения. По результатам проходки шахты и подземных горных выработок было установлено, что рудный пласт, помимо крупных разломов, разбит и смещен мелкими тектоническими трещинами. Это существенно усложняло условия отработки месторождения. Кроме того, высокие концентрации в рудном пласте сульфидов делали его руды склонными к самовозгоранию. В связи со сложными горно-геологическими условиями в 1962 г. опытный рудник был законсервирован [3].

Часть оборудования извлекли наружу, ствол шахты залили бетоном. Практически весь черный и цветной металл (арматура, сваи, рельсы и т.п.) был растащен на металлолом.

По состоянию на 01.01.2021 г. балансовые запасы урана для подземной отработки на шахте «Степная» составляют: категории В – 3500 т, категории С1 – 8300 т, категории С2 – 3700 т и забалансовые – 3600 т. Среднее содержание урана в костном фосфате около 0,05 % [4]. В настоящее время шахта заброшена. Эта территория относится к так называемому «урановому наследию» [5]. По данным этого же документа, рекультивация площадки до 2006 г. не проводилась.

В 2008 г. по требованию прокуратуры специалистами главного управления МЧС России по радиационному контролю (РК), территориального управления Роспотребнадзора по РК и межрегионального территориального управления по надзору за ядерной и радиационной безопасностью Ростехнадзора произведены радиационные измерения во всех сохранившихся остовах зданий бывшего месторождения «Степное» и на территории по

всей его окружности. Превышений естественного уровня радиационного фона при этом не выявлено [6].

По словам министра природных ресурсов и охраны окружающей среды Калмыкии Николая Очирова, с 1991 по 2016 гг. на объектах наследия Калмыкии, в том числе на заброшенных месторождениях урано-фосфатного сырья, комплексные инженерно-радиационные обследования территорий и работы по обследованию, изысканию, проектированию, изоляции, ликвидации объектов наследия и восстановления нарушенных земель не проводились [7].

В связи с отсутствием достоверных данных о радиационной обстановке в районе расположения шахты, в 2023 г. специалисты ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России совместно с ЦГиЭ № 101 ФМБА России провели радиационно-гигиеническое обследование данной территории.

Современное состояние площадки шахты

Шахта «Степная» расположена в Приютненском районе Калмыкии в юго-восточной части Нартинского СМО (рис. 1).

В настоящее время на территории площадки шахты расположены полуразрушенные строения (рис. 2). Поверхность площадки относительно ровная, но имеются 3 насыпи, которые подвергаются эрозии (рис. 3).

Территория площадки в сельскохозяйственных и животноводческих целях постоянно не используется. Но периодически на ней пасутся коровы, и через нее проходят отары овец к пруду на водопой (рис. 4).

Рядом с некоторыми строениями и в самих строениях на территории площадки (главным образом, в здании подъемной машины) имеются неликвидированные колодцы и проходы под землю (рис. 5).

В 2008 г. главе Приютненского районного муниципального образования территориальным управлением Роспотребнадзора по РК выдано предписание о закрытии провалов в полу у основания ствола шахты в здании подъемной машины для ограничения доступа в шахту [8]. Поскольку шахта не числилась на балансе района и по документам никому не принадлежала, глава Приютненского районного муниципального образования не имел права выделять средства на проведение работ в этой шахте. Чтобы окончательно решить поставленную задачу, прокуратура потребовала от Ростехнадзора рассмотреть вопрос о возможности передачи объекта органу местного самоуправления. Тем не менее, до сих пор этот вопрос не решен, и, как видно из рис. 3, засыпка провалов не проведена.

Материал и методы

Исследования в 2023 г. проводились на территории площадки шахты «Степная», за пределами площадки



Рис. 1. Расположение шахты «Степная»

Fig. 1. Location of the Stepnaya mine



Рис. 2. Современное состояние площадки шахты «Степная»

Fig. 2. Current state of the Stepnaya mine site



Рис. 3. Насыпи на территории площадки

Fig. 3. Banquets on-site

(фоновая территория), вдоль дороги к поселку Нарга, в том числе у дамбы, на береговой части реки Хара-Зуха (ниже площадки шахты).

В процессе исследований в 2023 г. были выполнены измерения следующих параметров радиационной обстановки:

- мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД) на высоте 1 м от поверхности почвы (в 5035 точках);
- удельная активность (УА) радионуклидов в поверхностном 10 сантиметровом слое почвы (в 41 точке), в траве (объединенная проба из 5 точечных проб) и грибах (объединенная проба из 3 точечных проб);



Рис. 4. Животные на территории площадки
Fig. 4. Animals on-site



Рис. 5. Неликвидированные колодцы и провалы
Fig. 5. Unliquidated wells and sink-holes

– кратковременные измерения объемной активности (ОА) и эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона на территории и внутри строений (в 13 точках).

При измерении МАЭД применялся метод непрерывной пешеходной гамма-съемки с шагом около 5 м с использованием портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» (Россия) и дозиметр-радиометра «МКС-АТ6101с» с привязкой к географическим координатам. Диапазон регистрируемых энергий гамма-излучения МКС-01А «Мультирад-М» с блоком детектирования БДКС-63-01А и «МКС-АТ6101с» с блоком детектирования БДГК-11М составляет от 0,04 до 3 МэВ. Предел допустимой основной относительной погрешности измерений в диапазоне МАЭД от 0,03 до 2,0 мкЗв/ч не более 20–25 %.

Измерение ^{238}U , ^{235}U , ^{226}Ra , ^{232}Th , ^{210}Pb , ^{137}Cs и ^{40}K в пробах почвы, травы и грибов проводилось на гамма-спектрометре с полупроводниковым блоком детектирования BE5030 фирмы CANBERRA (США). Для установления равновесия между материнскими и дочерними радионуклидами счетные образцы выдерживались в герметичной ёмкости в течение 1 мес.

^{210}Po и ^{210}Pb измерялась на альфа-бета-радиометре УМФ-2000 после их радиохимического выделения из проб в соответствии с МУК 4.3.051-2011¹.

¹ «Свинец-210 и полоний-210. Определение удельной активности в пробах почвы, растительности и пищевых

Кратковременные измерения ОА и ЭРОА радона проводились аэрозольным альфа-радиометром радона и торона РАА-20П2 «Поиск».

Оценки доз облучения населения при нахождении на территории площадки шахты выполнены в соответствии с требованиями Методических указаний МУК 2.6.1.1088-02².

Оценки доз облучения биобъектов выполнены с использованием дозовых коэффициентов, приведенных в Публикации 136³ МКРЗ, с учетом рекомендаций Р52.18.820-2015⁴. Суммарная мощность дозы облуче-

продуктах после электролитического осаждения на никелевом диске» [МУК 4.3.051-2011. «Lead-210 and Polonium-210. Determination of the specific activity in samples of soil, plants and food-stuffs after the electrolytic deposition on the nickel disc». (In Russ.)].

² Оценка индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. Методические указания МУК 2.6.1.1088-02. [Assessment of individual effective doses to the population due to natural radiation sources. Guidelines MUK 2.6.1.10088-02. (In Russ.)]

³ ICRP, 2017. Dose coefficients for nonhuman biota environmentally exposed to radiation. ICRP Publication 136. Ann. ICRP 46(2).

⁴ Рекомендации Р52.18.820-2015. Оценка радиационно-экологического воздействия на объекты природной среды по данным мониторинга радиационной обстановки. [Recommendations R52.18.820-2015. Assessment of Radiation and Environmental Impact on Natural Environment Objects Based on Radiation Situation Monitoring Data. (In Russ.)].

ния биобъекта определялась суммированием мощности дозы облучения от всех рассматриваемых радионуклидов. Показатель экологического риска количественно оценивали как отношение мощности дозы облучения биобъекта к уровню радиоэкологического безопасного облучения.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования МАЭД на площадке представлены рис. 6–7 и в табл. 1.

Таблица 1

Статистические параметры распределения мощности амбиентного эквивалента дозы

Statistical parameters of the distribution of ambient dose equivalent rate

Территория	Количество измерений	Параметры распределения МАЭД, мкЗв/ч			
		Среднее	Медиана	Диапазон варьирования	Стандартное отклонение
Площадка шахты	3506	0,13	0,12	0,089–0,36	0,03
Фоновые значения в районе площадки	1529	0,12	0,12	0,09–0,24	0,02
Дорога шахта-Нарта (без участка у дамбы)	184	0,10	0,096	0,08–0,17	0,02
Участок у дамбы	736	0,13	0,11	0,09–0,49	0,06
Берег реки Хара-Зуха	130	0,096	0,095	0,073–0,11	0,01

Среднее значение МАЭД на фоновой территории несколько ниже, чем на площадке и составляет $0,12 \pm 0,02$ мкЗв/ч.

Значения МАЭД на площадке варьируют в диапазоне от 0,1 до 0,36 мкЗв/ч, причем на около 80 % площади не превышают верхней границы фоновых значений 0,14 мкЗв/ч. Максимальные уровни зафиксированы в центре площадки в районе выгрузки руды из шахты.

Вдоль дороги от шахты до поселка Нарта значения МАЭД не превышают фоновых значений, за исключением участка в районе дамбы, что свидетельствует об отсутствии просыпей при вывозе руды с шахты в период ее эксплуатации. На участке в районе дамбы МАЭД на локальных участках площадью около 300 м² выше фоновых значений, достигая 0,49 мкЗв/ч (рис. 7). Возможно, этот участок был загрязнен при реконструкции дамбы в 2013 г., поскольку при работах, по свидетельству местного населения, был использован грунт с площадки шахты «Степная».

Значения МАЭД на береговой части реки Хара-Зуха (ниже площадки шахты) не превышают фоновые значения.

В табл. 2 и 3 представлены результаты гамма-спектрометрических и радиометрических измерений УА радионуклидов в почве, траве и грибах.

Значения УА природных радионуклидов в почве на территории площадки не отличаются от значений УА радионуклидов на фоновой территории, за исключением участка с повышенными значениями МАЭД. На этом участке, а также на локальном участке в районе дамбы УА природных радионуклидов, за исключением ²³²Th и ⁴⁰K, выше, чем на остальной территории до 10 раз.

Значения суммы отношений УА радионуклидов в почве на площадке шахты к критериям отнесения

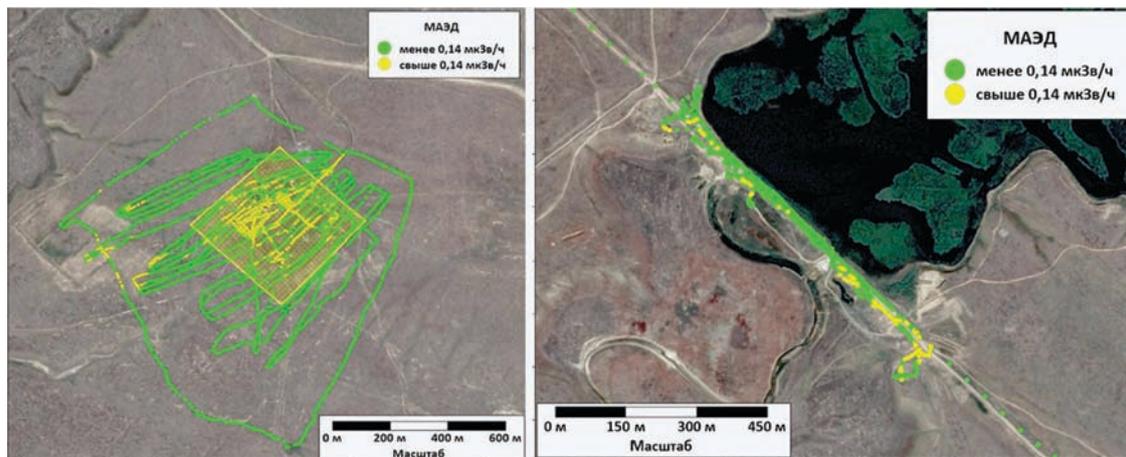


Рис. 6. Значения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения на площадке шахты и дамбы

Fig. 6. Values of the ambient dose equivalent rate of gamma radiation at the mine site and the dam



Рис. 7. Распределения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения по территории

Fig. 7. Distributions of the ambient dose equivalent rate by the territory

Таблица 2

Удельная активность радионуклидов в пробах почвы
The specific activity of radionuclides in soil samples

Место отбора	Диапазон вариаций удельной активности радионуклидов, Бк/кг							
	²³⁸ U	²²⁶ Ra	²³⁵ U	²¹⁰ Pb	²¹⁰ Po	²³² Th	⁴⁰ K	¹³⁷ Cs
Площадка	16–320	19–190	1,3–16	30–160	18–200	22–28	320–470	1–12
Насыпи на площадке	22–42	22–40	2,2–3,0	13–26	17–24	25–38	380–550	1
Фоновый участок	16–54	19–38	1,6–3,1	16–116	18–98	22–31	390–570	1–18

Таблица 3

Удельная активность радионуклидов в пробах растительного происхождения
The specific activity of radionuclides in samples of plant origin

Объект	Удельная активность радионуклидов ± среднеквадратичное отклонение, Бк/кг							
	²³⁸ U	²²⁶ Ra	²³⁵ U	²¹⁰ Pb	²¹⁰ Po	²³² Th	⁴⁰ K	¹³⁷ Cs
Грибы (шампиньоны)	3,5 ± 2,8	0,53 ± 0,06	< 0,10	0,7 ± 0,3	0,07 ± 0,03	0,35 ± 0,05	190 ± 16	0,03 ± 0,01
Трава (площадка)	< 33	4,5 ± 0,4	< 0,5	19 ± 6	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,2	260 ± 20	0,29 ± 0,07
Трава (Ульдючины)	48 ± 19	1,9 ± 0,2	< 0,5	10 ± 3	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,1	230 ± 20	0,08 ± 0,06

к твердым радиоактивным отходам (ТРО)⁵ варьируют в основном в пределах от 0,07 до 0,16, а на участке с повышенным значением МАЭД достигают 0,47 (см. рис. 8). При сравнении с критериями принималось, что радионуклиды ²³⁰Th и ²³⁴U находятся в вековом равновесии с ²³⁸U. По значениям УА радионуклидов почва на всей площадке не относится к ТРО.

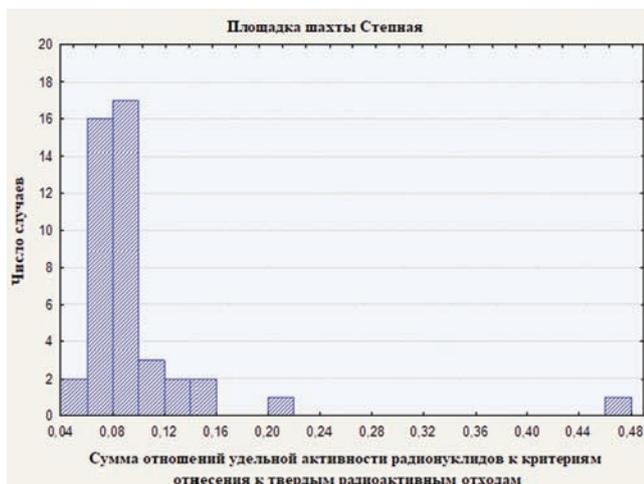


Рис. 8. Распределение суммы отношения удельной активности радионуклидов в почве на площадке шахты к критериям отнесения к твердым радиоактивным отходам

Fig. 8. Distribution of the sum of ratio between the specific activity of radionuclides in the soil at the mine site and the criteria for classification as solid radioactive waste.

Суммарная альфа-активность почвы, рассчитанная по содержанию альфа-излучающих радионуклидов, на 85 % площади варьирует в пределах 200–350 Бк/кг, а на остальной территории не превышает 1800 Бк/кг.

На небольшом участке в районе дамбы сумма отношений УА радионуклидов в почве к критериям отнесе-

⁵ Постановление Правительства РФ от 19 октября 2012 г. № 1069 “О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов”.

[Decree of the Government of the Russian Federation dated October 19, 2012, No. 1069 “On the criteria for Classifying Solid, Liquid and Gaseous Waste as Radioactive Waste, the Criteria for Classifying Radioactive Waste as Special Radioactive Waste and Removed Radioactive Waste, and the Criteria for Classifying Removed Radioactive Waste” (In Russ.).]

ния к ТРО составляет 0,6–0,9, т.е. почва близка к отнесению к ТРО. Однако значения $A_{эфф.}$ на этом участке не превышают 1150 Бк/кг. В соответствии с НРБ 99/2009, материалы с $A_{эфф.} \leq 1500$ Бк/кг могут использоваться в дорожном строительстве вне населенных пунктов. Однако имеется возможность смыва радионуклидов в русло реки при снеготаянии и ливневых дождях.

Содержание радионуклидов в почве на насыпях, которые, по-видимому, сформированы из пустой породы или некондиционных руд, такое же, как и на других участках площадки.

На территории площадки отношение УА ²¹⁰Pb к УА ²²⁶Ra в среднем составляет 2,5±0,2. Это говорит о том, что приток радона к поверхностному слою почвы больше, чем его выход в атмосферу, и происходит накопление ²¹⁰Pb и также ²¹⁰Po, УА которого в среднем равна УА ²¹⁰Pb, в поверхностном слое почвы.

Как говорилось ранее, площадка шахты захламлена строительным мусором (в основном кирпичами вблизи полуразрушенных строений). Как показали измерения, $A_{эфф.}$ в кирпичах равна 140±14 Бк/кг.

В табл. 3 представлены результаты измерения проб растительного происхождения.

Как видно из данных табл. 3, УА ²¹⁰Pb, ²³²Th и ²²⁶Ra в растительности, отобранной на площадке, несколько выше, чем в растительности, отобранной в селе Ульдючины, расположенном в 12 км от шахты (см. рис.1). Следовательно, при выпасе животных на площадке содержание этих радионуклидов в мясе или молоке, также будет выше (но не более чем в 2 раза), чем у животных, выпасаемых в районе села.

В табл. 3 приведены результаты измерения УА радионуклидов в грибах, произрастающих в ограниченном количестве в районе шахты. При потреблении 1 кг таких грибов в год годовая эффективная доза внутреннего облучения взрослого человека не превысит 1,5 мкЗв.

Результаты кратковременных измерений ЭРОА радона на территории и в строениях на площадке представлены в табл. 4.

Измерение радона проводилось в июне (слабый ветер, температура +23 °С) и в августе (сильный ветер, температура +35 °С).

В безветренную погоду максимальные значения ЭРОА радона были зафиксированы внутри строений (без окон и дверей, а некоторые без крыши) до 13200 Бк/м³. На территории максимальные значения ЭРОА радона были зафиксированы у отдельно стоящей насыпи.

В августе при сильном ветре (Калмыкия является одним из самых ветреных регионов в РФ: до 120 дней здесь

Таблица 4

Эквивалентная равновесная объемная активность радона на территории площадки
Equivalent equilibrium activity concentration of radon on-site

Координаты		ЭРОА, Бк/м ³	МАЭД, мкЗв/ч	Примечание
Долгота, ⁰	Широта, ⁰			
Измерения в июне				
43,90327	46,07686	4 ± 3	0,16 ± 0,03	Территория
43,9038	46,07761	< 4	0,22 ± 0,04	В строении
43,90495	46,07775	1520 ± 250	0,41 ± 0,07	У насыпи
43,90504	46,07812	5100 ± 2000	0,17 ± 0,03	В строении
43,90728	46,07702	13200 ± 1700	0,2 ± 0,04	В строении подъемной машины
43,90719	46,07696	< 16	0,23 ± 0,04	У здания подъемной машины юг
43,90745	46,07717	2680 ± 570	0,24 ± 0,05	У здания подъемной машины север
Измерения в августе				
43,904228	46,077368	< 7	0,19 ± 0,04	В здании
43,902929	46,076914	< 11	0,20 ± 0,04	В здании
43,904712	46,075985	< 10	0,18 ± 0,03	Территория
43,906793	46,076745	< 7	0,13 ± 0,03	В здании
43,906907	46,076812	< 12	0,22 ± 0,04	Территория
43,907786	46,076764	< 12	0,21 ± 0,03	Территория

Таблица 5

Дозы облучения биообъектов
Doses of exposure to biological objects

Референсный биообъект	Мощность дозы облучения, мГр/сут			Экологический риск
	Внешнее облучение	Внутреннее облучение	Суммарная	
Площадка шахты				
Травянистые растения	(1,5–15)×10 ⁻⁴	(4,3–44)×10 ⁻⁴	(5,8–59)×10 ⁻⁴	(5,8–59)×10 ⁻⁵
Почвенный червь	(4,0–40)×10 ⁻⁴	(6,5–70)×10 ⁻⁴	(1,1–110)×10 ⁻⁴	(1,1–110)×10 ⁻⁵
Мышевидные грызуны	(3,8–38)×10 ⁻⁴	(1,8–18)×10 ⁻⁴	(5,6–56)×10 ⁻⁴	(5,6–56)×10 ⁻⁴
Змея	(1,5–15)×10 ⁻⁴	(2,4–24)×10 ⁻⁴	(3,9–39)×10 ⁻⁴	(3,9–39)×10 ⁻⁵
На участке с максимальным значением МАЭД в районе дамбы				
Травянистые растения	0,7×10 ⁻²	1,5×10 ⁻²	2,2×10 ⁻²	2,2×10 ⁻³
Почвенный червь	1,8×10 ⁻²	2,9×10 ⁻²	4,7×10 ⁻²	4,7×10 ⁻³
Мышевидные грызуны	1,8×10 ⁻²	0,8×10 ⁻²	2,6×10 ⁻²	2,6×10 ⁻²
Змея	0,7×10 ⁻²	1,0×10 ⁻²	1,7×10 ⁻²	1,7×10 ⁻³

дуют суховеи скоростью от 9 м/с) значения ЭРОА радона и на территории и в зданиях не превышали 12 Бк/м³.

Возможные дозы облучения от ингаляционного поступления радона и его дочерних продуктов и внешнего облучения населения при их нахождении на территории площадки, например, при выпасе скота, не превысят 0,5 мЗв в год. Оценка доз проведена при следующих условиях: время нахождения на территории составляет 2000 час в год, среднее значение МАЭД – 0,13 мкЗв/ч и значение ЭРОА радона на открытой местности – 12 Бк/м³.

Для оценки доз облучения биообъектов в качестве референсных на рассматриваемой степной местности были выбраны мышевидные грызуны (наземные млекопитающие), почвенные черви, травянистая растительность.

Дозы облучения наземных биообъектов оценивались в предположении их постоянного нахождения на исследуемой территории. Рассчитывались следующие компоненты дозы: внутреннее облучение от инкорпорированных радионуклидов, внешнее облучение от почвы.

Результаты оценки доз представлены в табл. 5.

В качестве границ безопасного уровня радиационного воздействия на биообъекты (БООБ) принимаются значения мощности дозы хронического облучения, равные 1,0 мГр/сут для млекопитающих, позвоночных животных и сосны обыкновенной и 10 мГр/сут для растений (кроме сосны обыкновенной) и беспозвоночных животных (ICRP Publication 108, Рекомендации Р 52.18.820-2015).

Оцененные значения мощности дозы облучения биообъектов на площадке шахты не превышают 0,6 % от значений БООБ. В районе дамбы на участках с максимальными значениями МАЭД мощность дозы облучения биообъектов не превышает 2,6 % от значений БООБ. При таких значениях мощности дозы отсутствуют сведения о статистически значимых детерминированных эффектах воздействия радиации на заболеваемость, репродукцию и продолжительность жизни рассмотренных видов биообъектов.

Экологический риск, равный дозе облучения, нормируемой на БООБ (Публикация 108 МКРЗ⁶), для рассмотренных наземных биообъектов не превышает 0,026.

Заключение

Обследование, проведенное в 2023 г. на территории в районе шахты «Степная», показало, что:

1. Значения МАЭД на площадке варьируют в диапазоне от 0,1 до 0,36 мкЗв/ч. На 81,6 % территории площадки значения МАЭД не превышают 0,14 мкЗв/ч.
2. Вдоль дороги от шахты до поселка Нарта значения МАЭД не превышают фоновых значений, за исключением участка в районе дамбы, где на локальном участке, площадью около 300 м², МАЭД выше фоновых значений, достигая 0,49 мкЗв/ч.
3. Значения МАЭД на береговой части реки Хара-Зуха ниже площадки шахты, куда стекают сточные воды с

⁶ ICRP, 2008. ICRP Publication 108. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants //Ann. ICRP. 2008. V. 38, N 4-6. 251 p.

площадки при снеготаянии и ливнях, не превышают фоновые значения (0,07–0,11 мкЗв/ч).

4. Значения УА природных радионуклидов в почве на территории площадки не отличаются от УА радионуклидов на фоновой территории, за исключением участка с повышенными значениями МАЭД. На этом участке, а также на участке в районе дамбы УА природных радионуклидов, за исключением ^{232}Th и ^{40}K , выше, чем на остальной территории до 10 раз. Значения суммы отношения УА радионуклидов к критериям отнесения к ТРО варьируют в пределах от 0,07 до 0,47 (на участке с повышенным значением МАЭД). Почва на площадке не относится к ТРО.
5. На небольшом участке в районе дамбы данное отношение составляет 0,6–0,9, т.е. почва близка к отнесению к РАО. Однако значения $A_{\text{эфф}}$ на этом участке не превышают 1150 Бк/кг, и в соответствии с НРБ 99/2009 почва может использоваться в дорожном строительстве вне населенных пунктов.
6. В безветренную погоду максимальные значения ЭРОА радона внутри строений (без окон и дверей, а некоторые без крыши) достигали 13200 Бк/м³. На территории максимальные значения ЭРОА радона были зафиксированы у отдельно стоящей насыпи 1520±250 Бк/м³. В августе при сильном ветре значения ЭРОА радона и на территории и в зданиях не превышали 12 Бк/м³.
7. Экологический риск для рассмотренных наземных биообъектов (травы, почвенный червь, змея и мышевидные грызуны) на всех территориях не превышает 0,026. Максимальное значение зафиксировано для мышевидных грызунов в районе дамбы. При таких уровнях облучения наземных биообъектов отсутствуют сведения о статистически значимых детерминированных эффектах воздействия радиации на заболеваемость, репродукцию и продолжительность жизни.

В целом радиационная обстановка на территории в районе площадки соответствует требованиям действующих до 2021 г. СП ЛКП-91⁷ при рекультивации по сельскохозяйственному направлению:

- средняя по всей площади площадки МАЭД на высоте 1 м над поверхностью почвы равна 0,13 мкЗв/ч и не превышает 0,2 мкЗв/ч сверх уровня естественного фона 0,12 мкЗв/ч, характерного для данной местности, а в отдельных локальных точках (не более 20 % площади) – не выше 0,36 мкЗв/ч.
- суммарная альфа-радиоактивность грунта в поверхностном слое 0–25 см на 85 % площади варьирует в пределах 200–350 Бк/кг, а на остальной территории не превышает 1800 Бк/кг.

⁷ СП ЛКП-91. Санитарные правила ликвидации, консервации и перепрофилирования предприятий по добыче и переработке радиоактивных руд. МЗ СССР. 1991 г. [SP LKP-91. Sanitary rules for the liquidation, conservation and repurposing of enterprises for the extraction and processing of radioactive ores. USSR Ministry of Health. (In Russ.)].

В соответствии с требованиями Руководства ФМБА России⁸ при использовании территории для сельскохозяйственных целей или животноводства территории эффективная доза облучения работников этих предприятий от внешнего облучения и внутреннего облучения за счет ингаляционного поступления радионуклидов с вдыхаемым воздухом на открытой местности не должна превышать 1 мЗв/год. Это требование также выполняется на территории площадки.

Но для передачи данного объекта органу местного самоуправления необходимо проведение ряда работ в соответствии с Федеральным законом «О переводе земель или земельных участков из одной категории в другую» от 21.12.2004 № 172-ФЗ и ГОСТР 59057–2020 «Охрана окружающей среды. Земли. Общие требования по рекультивации нарушенных земель».

К основным мероприятиям по рекультивации следует отнести:

1. Снос всех строений (имеется вероятность их обрушения). Кроме того, при небольшом ветре внутри этих строений могут быть высокие уровни ЭРОА радона до 10–20 кБк/м³.
2. Необходимо закрыть все провалы в зданиях и на территории. Кроме физической опасности для людей и животных, они являются источниками поступления радона в атмосферу. Для ликвидации провалов можно использовать строительные материалы, образующиеся при сносе зданий, и почву с насыпей. Как показали измерения, $A_{\text{эфф}}$ в кирпичных строениях равна 140±14 Бк/кг, то есть не превышает 370 Бк/кг.
3. В соответствии с Руководством Ростехнадзора⁹ отвалы забалансовых руд и пустых пород, не относящиеся к РАО, рекомендуется переместить в денудационные зоны, открытое пространство которых лежит ниже уровня земной поверхности (например, карьеры, провалы, прогибы), или выколачивать на месте и укрыть грунтами или породами, суммарная удельная активность альфа-излучающих радионуклидов и мощность эквивалентной дозы гамма-излучения которых не превышают допустимых уровней, установленных в соответствии с санитарными правилами и нормативами обеспечения радиационной безопасности.
4. Убрать с площадки строительный мусор и ликвидировать остатки хранилища горючих материалов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУЗ ЦГиЭ № 101 ФМБА России за содействие в выполнении исследований.

⁸ Р 2.6.5.048-2017. Критерии реабилитации территорий и объектов предприятий по добыче и переработке урановых руд [R2.6.5.048-2017. Criteria for the Rehabilitation of Territories and Facilities of Enterprises for the Extraction and Processing of Uranium Ores. (In Russ.)].

⁹ Руководство по безопасности при использовании атомной энергии «Обеспечение безопасности при рекультивации территорий предприятий по добыче и переработке урановых и ториевых руд» (РБ-113-16).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. URL: <https://koka-lermont.livejournal.com/2820131.html>. (Дата обращения: 20.10.23 г.).
2. Шарков А.А. Геологический феномен ураново-редкометалльных месторождений // *Природа*. 2015. № 2. С. 21-30.
3. Пятов Е.А. Стране был нужен уран. История геологоразведочных работ на уран в СССР / Под ред. Машковцева Г.А. М., 2005 г. 246 с.
4. Справка о состоянии и перспективах использования минерально-сырьевой базы Республики Калмыкия на 15.03.2022 г. Справка подготовлена ФГБУ «ВСЕГЕИ» в рамках выполнения Государственного задания Федерального агентства по недропользованию от 14.01.2022 г. №049-00018-22-01. Электронный ресурс: <https://www.rosnedra.gov.ru/data/Fast/Files/202011/6b230b8651203abb9ea69156ba246bc4.pdf>. Microsoft Word - _MSB_KALMYKIYA_15.03.2022.docx (vsegei.ru). (Дата обращения: 20.10.23 г.).
5. Решение Экономического совета СНГ о докладе «Реабилитация территорий государств-участников Содружества Независимых Государств, подвергшихся деятельности урановых производств» (Вместе с Рабочей группой по подготовке Доклада) (Принято в г. Москве 27.12.2006). Электронный ресурс: http://www.conventions.ru/view_base.php?id=9680 (Дата обращения: 20.10.2023).
6. Проверка показала: шахта «Степная» не представляет угрозы. URL Электронный ресурс: https://epp.genproc.gov.ru/web/proc_08/mass-media/news/archive?item=40848860.
7. Болдуринова Е. Уран в Калмыкии: объекты наследия и новые горизонты. Электронный ресурс: <https://tegrk.ru/archives/4598?ysclid=lj44arcobg815973413>. (Дата обращения: 20.10.2023).
8. Электронный ресурс: https://epp.genproc.gov.ru/web/proc_08/mass-media/news/archive?item=40848860. (Дата обращения: 20.10.2023).

REFERENCES

1. URL: <https://koka-lermont.livejournal.com/2820131.html>. (Date of Access: 20.10.2023).
2. Sharkov A.A. Geological Phenomenon of Uranium and Rare Metal Deposits. *Priroda*. 2015;2:21-30. (In Russ.).
3. Pyatov E.A. *Strane Byl Nuzhen Uran. Istoriya Geologorazvedochnyh Rabot na Uran v SSSR* = The Country Needed Uranium. History of Geological Exploration for Uranium in the USSR. Ed. Mashkovtsev G.A. Moscow Publ., 2005. 246. (In Russ.).
4. URL: <https://www.rosnedra.gov.ru/data/Fast/Files/202011/6b230b8651203abb9ea69156ba246bc4.pdf>. Microsoft Word - _MSB_KALMYKIYA_15.03.2022.docx (vsegei.ru). (Date of Access: 20.10.2023).
5. URL: http://www.conventions.ru/view_base.php?id=9680 (Adopted in Moscow on 27.12.2006). (Date of Access: 20.10.2023) (In Russ.).
6. URL: https://epp.genproc.gov.ru/web/proc_08/mass-media/news/archive?item=40848860. (In Russ.).
7. Boldurinova E. Uranium in Kalmykia: Legacy Sites and New Horizons. URL: <https://tegrk.ru/archives/4598?ysclid=lj44arcobg815973413> (In Russ.).
8. URL: https://epp.genproc.gov.ru/web/proc_08/mass-media/news/archive?item=40848860. (Date of Access: 20.10.2023) (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Финансирование исследований проводилось за счёт оплаты по Государственному контракту в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 гг. и на период до 2030 г.».

Участие авторов. Титов А.В. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Бельских Ю.С. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Исаев Д.В. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Шандала Н.К. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Дороньева Т.А. – проведение измерений проб, статистическая обработка данных; Богданов И.И. – проведение измерений проб, статистическая обработка данных; Семенова М.П. – анализ литературного материала, редактирование текста; Бурцев С.Л. – проведение измерений проб. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. The work was financed under the State Contract as part of the Federal Target Program «Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the period until 2030».

Contribution. Titov A.V. – data collection and processing, writing the text; Belskikh Iu.S. – data collection and processing, writing the text; Isaev D.V. – data collection and processing, writing the text; Shandala N.K. – study conception and design, writing and editing the text; Doroneva T.A. – sample measurements, statistical data processing; Bogdanov I.I. – sample measurements, statistical data processing; Semenova M.P. – literary material analysis, editing the text; Burtcev S.L. – sample measurements. All authors are responsible for approval of the final version of the article and integrity of all parts of the article.

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

И.В. Иванов^{1,2}, В.И. Бурмистров², Е.И. Маткевич³

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННЫХ ПОЛЕТАХ НА ЛУНУ

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: И.В. Иванов, e-mail: ivanov-iv@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Недостаточно изученным остается вопрос оценки особенностей факторов, влияющих на формирование доз облучения космонавтов при нахождении на орбите Луны и на её поверхности, что важно для обеспечения радиационной безопасности космонавтов в лунных миссиях.

Цель: Проанализировать факторы, влияющие на формирование дозы облучения космонавтов на этапе нахождения космического аппарата на орбите Луны и посадочного модуля на её поверхности.

Материал и методы: Проанализированы и обобщены особенности по уровням дозовой нагрузки на космонавтов на этапах орбиты Луны и на поверхности Луны, использованы расчетные методы с учетом орбиты обращения космического аппарата (КА) вокруг Луны, противорадиационных свойств материалов посадочного модуля и лунного скафандра и времени нахождения в них в период краткосрочной лунной миссии.

Результаты: Суммарные дозы облучения за лунную часть миссии, рассчитанные по данным дозиметрических измерений в 2009 и 2018–2019 гг. с низкой солнечной активностью (СА) (без учета дозы облучения на траектории полета от Земли к Луне и обратно), составляют для дежурного космонавта, пребывающего в космическом аппарате (КА) на орбите Луны, от 19,5 до 23,2 мЗв, для космонавта экипажа высадки на поверхность Луны – от 22,7 до 24,0 мЗв, в зависимости от массовой толщины радиационной защиты. Увеличение защиты посадочного модуля в эквиваленте алюминия с 1,5 до 3–5 г/см² и лунного скафандра в эквиваленте алюминия с 0,2 до 0,5–1 г/см² позволит не более чем в 1,3 раза снизить общую дозу облучения космонавта за период 14-суточного пребывания на поверхности Луны в период минимальной солнечной активности. Результаты свидетельствуют, что с целью минимизации доз радиации, которые получают космонавты в ходе лунной миссии, важно учитывать прогноз СА для оптимизации времени старта космического аппарата в «окна» с минимальными уровнями радиационного воздействия.

Заключение: При прогнозировании уровней радиационной опасности для космонавтов при краткосрочной лунной миссии необходимо оценивать уровни воздействия космического излучения как на орбите Луны в зависимости от окололунной траектории космического аппарата, так и на поверхности Луны с учетом времени пребывания в лунном посадочном модуле и в лунном скафандре, а также уровней СА. Проанализированные особенности формирования доз облучения космонавтов при нахождении на орбите Луны и на её поверхности важно учитывать при прогнозировании временных пределов лунной миссии, радиационной защиты космонавтов и их соответствия нормативным пределам облучения.

Ключевые слова: космические полеты, Луна, космонавты, ионизирующие излучения, дозы облучения, противорадиационная защита, лунный модуль, скафандр

Для цитирования: Иванов И.В., Бурмистров В.И., Маткевич Е.И. Оценка радиационной обстановки при кратковременных полетах на луну // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 50–60. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-50-60

I.V. Ivanov^{1,2}, V.I. Burmistrov¹, E.I. Matkevich³

Assessment of the Radiation Situation during Short-Term Flights to the Moon

¹ N.F. Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: I.V. Ivanov, e-mail: ivanov-iv@yandex.ru

ABSTRACT

Background: The issue of assessing the features of factors affecting the formation of radiation doses of astronauts while in orbit of the Moon and on its surface remains insufficiently studied, which is important for ensuring the anti-radiation safety of astronauts on lunar missions.

Purpose: To analyze the factors influencing the formation of the radiation dose of astronauts at the stage of finding the spacecraft in orbit of the Moon and the lander on its surface.

Material and methods: The features of the dose load levels on astronauts at the stages of the Moon's orbit and on the Moon's surface are analyzed and generalized, calculation methods are used taking into account the orbit of the spacecraft around the Moon, the anti-radiation properties of the materials of the lander and spacesuit and the time spent in them during a short-term lunar mission.

Results: The total radiation doses of astronauts for 14 days, calculated according to dosimetric measurements during the years of low solar activity (2009 and 2018–2019), are 19.5–23.2 mSv for astronauts staying in a spacecraft in lunar orbit, and from 22.7 to 24.0 mSv for astronauts on the Lunar surface, depending on the mass thickness of the protection at the maximum permissible 250 mSv for 1 month. An

increase in the mass thickness of the anti-radiation protection of the lander in the equivalent of aluminum from 1.5 to 3-5 g/cm² and the lunar spacesuit in the equivalent of aluminum from 0.2 to 0.5–1 g/cm² will reduce the total radiation dose of astronauts no more than 1.3 times during a 14-day stay on the surface of the moon. The results indicate that in order to minimize the radiation doses that astronauts receive during a lunar mission, it is important to take into account the forecast of solar activity in order to optimize the launch time of the spacecraft in the «windows» with minimal levels of radiation exposure.

Conclusion: When predicting radiation hazard levels for astronauts during a short-term lunar mission, it is necessary to assess the levels of exposure to cosmic ionizing radiation both in the orbit of the Moon, depending on the lunar trajectory of the spacecraft, and on the surface of the Moon, taking into account the time spent in the lunar module and in a spacesuit, as well as levels of solar activity. It is important to take into account the analyzed features of the formation of cosmonauts' radiation doses while orbiting the Moon and on its surface when predicting the time limits of the lunar mission, anti-radiation protection of astronauts and their compliance with the regulatory limits of exposure.

Keywords: *space flights, the moon, astronauts, ionizing radiation, radiation doses, anti-radiation protection, lunar module, spacesuit*

For citation: Ivanov IV, Burmistrov VI, Matkevich EI. Assessment of the Radiation Situation during Short-Term Flights to the Moon. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):50–60. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-50-60

Введение

Многие исследования посвящены оценке доз облучения космонавтов при орбитальных полётах вокруг Земли, как в космической станции [1–6], так и при нахождении в скафандре при внекорабельной деятельности [7], в том числе с применением методов математического моделирования [8–10]. Однако недостаточно изученным остается вопрос оценки особенностей факторов, влияющих на формирование доз облучений космонавтов при нахождении на орбите Луны и на её поверхности, что важно для обеспечения противорадиационной безопасности космонавтов в лунных миссиях [11].

Цель исследования – проанализировать факторы, влияющие на формирование дозы облучения космонавтов на этапе нахождения на орбите Луны и на её поверхности.

Материал и методы

В ходе исследования были проанализированы и обобщены имеющиеся сведения по уровням дозовой нагрузки на космонавтов на этапах полета на орбитах вокруг Луны и на поверхности Луны, использованы расчетные методы с учетом противорадиационных свойств материалов космического аппарата (КА), лунного посадочного модуля (ПМ) и лунного скафандра (ЛС) и времени нахождения в них в период краткосрочной лунной миссии.

Для оценки доз облучения на основе прямых измерений использованы результаты, полученные со спутников на геостационарных орбитах, на орбите Луны и на лунной поверхности, результаты математического моделирования, основанные на статистических данных многолетних наблюдений за космической радиационной обстановкой в условиях минимума и максимума 11-летних циклов солнечной активности (СА). При этом расчеты поглощенной дозы радиации с заданным доверительным уровнем осуществляются для телесного угла 4πстерадиан внутри сферы из алюминия с помощью стандартных программ COSRAD и SPENVIS. При расчете задается доверительный уровень как степень достоверности того, что реальные значения дозы не будут превышать рассчитанные.

Эквивалентную дозу ионизирующего излучения рассчитывали как произведение поглощенной дозы излучения в биологической ткани на коэффициент качества (взвешивающий коэффициент) этого излучения. Коэффициент качества ионизирующего излучения зависит от линейной передачи энергии (ЛПЭ) заряженных частиц в воде, его значения (для линейной передачи энергии в воде) были приведены в ГОСТ 15484-81 [12] и составляли: 1 (≤ 35 кэВ/мкм), 2 (7,0 кэВ/мкм), 5 (23 кэВ/мкм), 10 (53 кэВ/мкм), 20 (≥ 175 кэВ/мкм).

Значение коэффициента качества для промежуточных значений ЛПЭ находят путем линейного интерполяции между указанными значениями коэффициента для данного интервала ЛПЭ.

Согласно СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)» [13], взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения при расчете эквивалентной дозы (W_R) – это используемые в радиационной защите множители поглощенной дозы, учитывающие относительную эффективность различных видов излучения (R) в индуцировании биологических эффектов. Согласно [13], W_R составляют для фотонов любых энергий – 1, электронов и мюонов любых энергий – 1, нейтронов с энергией менее 10 кэВ – 5, от 10 кэВ до 100 кэВ – 10, от 100 кэВ до 2 МэВ – 20, от 2 МэВ до 20 МэВ – 10, более 20 МэВ – 5, для протонов с энергией более 2 МэВ кроме протонов отдачи – 5, альфа-частиц, осколков деления и тяжелых ядер – 20.

Коэффициенты качества космического излучения определяются сложной структурой космического излучения как по его многокомпонентному составу, так и по энергетическим характеристикам, которые постоянно изменяются во времени в зависимости от СА, уровней галактического излучения на данный момент измерений, зависят от высоты орбиты станции, места расположения дозиметра на космическом корабле, глубины залегания критического органа или ткани и т.д. Так, оценка среднемесячных значений коэффициента качества космического излучения в течение полугодия на космической станции показала, что они меняются в зависимости от цикла СА на 35 %, от глубины залегания критического органа – на 25 % и от места на станции – на 25 % [10]. Поэтому при расчете эквивалентных доз по поглощенным многие авторы используют усредненные интегральные значения коэффициента качества для определенной области космического пространства [9, 14–16]. Так, с учетом отличий космического излучения по своему составу и по энергетическому распределению различных его компонентов средние значения взвешивающих коэффициентов W_R при переходе от поглощенной к эквивалентной дозе для условий полета в космическом пространстве на орбите Луны и на её поверхности соответствуют значениям $4,3 \pm 0,7$ [16]. Отдельные авторы для суммарного эквивалента дозы галактического излучения на кожу на поверхности Луны W_R оценивали в 7,7 [14].

В качестве исходных значений для расчетов мощности дозы излучения на орбитах КА от заряженных частиц (Дз) использована мощность дозы излучения на поверхности Луны $10,2 \pm 0,9$ мкГр/час, зарегистрированная детекторами для заряженных частиц солнечных (СКЛ)

и галактических (ГКЛ) космических лучей посадочной платформы китайской аппаратуры «Chang'E-4» [16]. При расчете доз на разных расстояниях от Луны учитывали увеличение мощности дозы излучения с удалением от поверхности Луны за счет уменьшения эффекта экранирования от ГКЛ Луной, описанное формулой (1) [17], по результатам анализа показаний околослунной радиационной среды прибором CRaTER на борту лунного разведывательного орбитального аппарата (LRO). Основу CRaTER составляли два кремниевых твердотельных детектора D_1 – D_2 (тонкий и толстый), предназначенные для измерения эффектов ионизационных потерь энергии в веществе частицами СКЛ и ГКЛ соответственно. Для такого пересчета использовали зависимость (1) мощности дозы от расстояния над поверхностью Луны [17]:

$$D_3 \text{ на орбите} = D_3 \text{ на поверхности Луны} / F, \quad (1)$$

где D_3 – доза от заряженных частиц, мкГр;

$$F = 1/(1 + \sqrt{b}) \quad (2)$$

$$b = 1 - [R/(R+h_1)] \times [R/(R+h_2)], \quad (3)$$

где h_1, h_2 – высота КА над поверхностью Луны, R – радиус Луны.

Для круговой орбиты КА с радиусом $h=110$ км при радиусе Луны $R=1738$ км:

$$b = 1 - [1738/(1738+110)] \times [1738/(1738+110)] = 0,1155 \quad (4)$$

$$F = 0,74635; D_3 = 10,2 \text{ мкГр/ч} / F = 13,6674 \text{ мкГр/ч} \quad (5)$$

Для эллиптической орбиты КА с минимальным удалением от поверхности Луны $h_1=110$ км, максимальным удалением от поверхности Луны $h_2=310$ км:

$$b = 1 - [1738/(1738+310)] \times [1738/(1738+110)] = 0,44931 \quad (6)$$

$$F = 0,69; D_3 = 10,2 \text{ мкГр/ч} / F = 14,7826 \text{ мкГр/ч} \quad (7)$$

Дозу незаряженных частиц (D_n) вычисляли исходя из имеющихся данных дозиметрических измерений CRaTER для альбедо нейтральных частиц на поверхности Луны – $D_n = 3,1 \pm 0,5$ мкГр/ч, что составляло 23,8 % от суммарной дозы излучения [16, 18], а также данных детекторов со спутника LRO на высоте 50 км над Лунной $D_n = 1,185$ мкГр/ч, что составляло 8,6 % от суммарной дозы [14, 15]. Методом линейной интерполяции по обратно пропорциональной зависимости были вычислены D_n на орбитах КА при различном удалении от поверхности Луны.

Коэффициенты ослабления дозы излучения для защиты различной массовой толщины получены из расчетных значений поглощенной дозы радиации с доверительным уровнем 99 % от частиц СКЛ и ГКЛ в различные годы 25-го цикла СА [17]: для минимума СА 2019 г. кривая 1 из рис. 1, для максимума СА 2024 г. кривая 4 из рис. 1, для минимума СА 2030 г. кривая 4 из рис. 2.

Результаты и обсуждение

В связи с тем, что у Луны отсутствует магнитное поле и нет атмосферы, характер ионизирующего излучения на лунной орбите и на поверхности значительно отличается от радиационной обстановки, характерной для поверхности Земли. Главную опасность для космонавтов при перелёте к Луне и при работе на поверхности Луны представляет ионизирующее излучение СКЛ и ГКЛ [19–22].

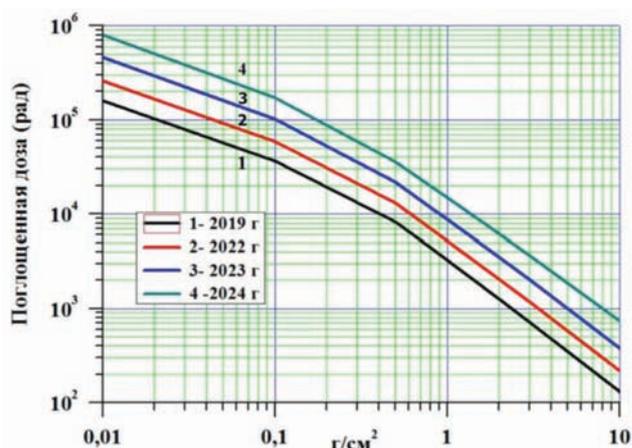


Рис. 1. Расчетные значения поглощенной дозы радиации на орбите Луны по годам фазы роста солнечной активности в 25-м цикле [17]
Fig. 1. Calculated value of the absorbed radiation dose in the orbit of the Moon by the years of the phase of the growth of solar activity in the 25-th cycle [17]

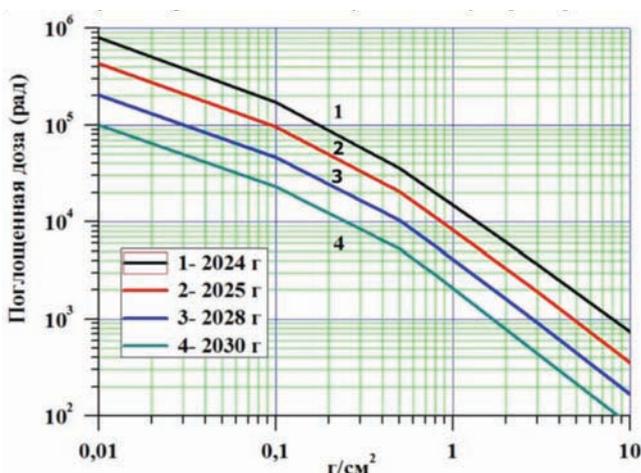


Рис. 2. Расчетные значения поглощенной дозы радиации на орбите Луны по годам фазы спада солнечной активности в 25-м цикле [17]
Fig. 2. Calculated value of the absorbed radiation dose in the orbit of the Moon by the years of the phase of the decline of solar activity in the 25-th cycle [17]

Первичные ГКЛ состоят из потоков высокоэнергетических заряженных частиц из глубины нашей Вселенной – протонов, альфа-частиц, ядер химических элементов от гелия до ядер более тяжелых элементов вплоть до урана, с высокими энергиями – от 10^7 – 10^8 эВ (10–100 МэВ) до 10^{20} эВ (10^{10} ГэВ) [15, 19, 23–25]. При оценках радиационной опасности от ГКЛ учитывают высокую проникающую способность этих частиц и эффект их каскадного размножения (вторичного излучения) в материалах.

СКЛ образуются в результате мощных краткосрочных вспышек на поверхности Солнца, вызывающих инжекцию заряженных частиц (протонов, ядер гелия и тяжелых элементов, электронов) в межпланетное пространство. Энергия СКЛ составляет от нескольких МэВ до нескольких ГэВ [20, 26].

При краткосрочной (до 14 сут) лунной миссии расчет доз облучения членов экипажа исходит из того, что часть экипажа опустится на поверхность Луны в лунном посадочном модуле, будет находиться в нём и периодически выходить на поверхность Луны в скафандрах для выполнения работ, дежурный космонавт экипажа останется в КА на орбите Луны для обеспечения его функционирования и поддержания связи с посадочным модулем.

Оценка радиационного воздействия на космонавтов на орбите Луны

После старта с Земли и достижения Луны орбита КА имеет особенности в зависимости от этапа полёта [27, 28]:

1. Торможения в КА (эллиптическая орбита, минимальное удаление 110 км, максимальное удаление 310 км, период обращения около 2,2 ч) – торможение КА при подлете к Луне и переход на орбиту обращения вокруг Луны.
2. Парковочная в КА (круговая орбита, $R = 110$ км, период обращения около 2 ч), из 404 ч 26 ч – подготовка к спуску ПМ, проверки оборудования, переход в ПМ и др., 336 ч – наблюдение за спуском и прилунением ПМ, ожидание в КА на орбите, 42 ч – сопряжение траекторий КА и взлетной ступени (ВС) при её приёме с Луны и подготовка к старту к Земле.
3. Парковочная в ПМ или ВС (круговая орбита, $R = 110$ км, период обращения около 2 ч), из 16 ч общего времени на этой орбите 8 ч занимают подготовка к спуску ПМ к Луне, 8 ч – работы в ВС после возвращения с Луны и стыковки ВС с КА.
4. Посадочная в ПМ / взлетная в ВС (эллиптическая орбита, минимальное удаление 15 км, максимальное удаление 110 км, период обращения около 48 мин), из 10,2 ч общего времени на этой орбите 5,1 ч занимают работы на спуске ПМ после его отстыковки от КА и прилунении, 5,1 ч – работы после взлета ВС с Луны (сопряжения траектории ВС с КА, подготовка КА к стыковке с ВС и стыковка КА с ВС, переход космонавтов из ВС в КА и др.). Эллипсоидная форма посадочной орбиты ПМ и взлетной орбиты ВС позволяет на коротком радиусе максимально приближаться к поверхности Луны для посадки лунного посадочного модуля, а также при обратном возвращении ВС взлетать с поверхности Луны, достигая парковочной (круговой) орбиты КА вокруг Луны и стыковаться с КА.

Старт КА с орбиты Луны к Земле осуществляется с круговой орбиты радиусом 110 км после стыковки ВС с КА, подготовки и сброса ВС в открытый космос, отдыха экипажа, а также с учетом ожидания «Окна старта» по баллистическим параметрам полёта.

При расчетах дозы облучения космонавтов на орбитах полета вокруг Луны (табл. 1) учитывали, что на формирование дозы облучения оказывают влияние две противоположные закономерности [14, 18]: с отдалением от поверхности Луны уровень излучения возрастает ввиду уменьшения эффекта экранирования Луной от ГКЛ и СКЛ, однако уменьшается доля излучения за счет альbedo от поверхности Луны. Это учтено при расчетах (табл. 1). Как видно, с увеличением расстояния от Луны вклад дозы от заряженных частиц СКЛ и ГКЛ увеличивается с 76,2 до 95,5 % от общей дозы излучения, вклад дозы от альbedo нейтральных частиц уменьшается с 23,8 до 4,5 %. При этом суммарная мощность дозы от ГКЛ, СКЛ и лунного альbedo с увеличением радиуса орбит КА вокруг Луны увеличивается с 14,01 до 18,7 мкГр/ч. Исходя из этого были получены значения эквивалентной дозы облучения космонавта на орбите Луны для условий минимума солнечной активности 24 и 25 циклов СА с учетом времени их пребывания на разных орбитах (табл. 2). Расчеты эквивалентной дозы по поглощенной выполнены при $W_R = 5$ [16], исходя из того, что излучение от СКЛ и ГКЛ представляет собой очень сложную и постоянно меняющуюся во времени и в пространстве смесь заряженных и нейтральных частиц [17]. Как видно (табл. 2), дозы облучения дежурного космонавта за время пребывания на орбитах вокруг Луны при защите КА в эквиваленте $A1\ 10 / 20 / 30$ г/см² составят 23,2 / 19,5 / 18,3 мЗв соответственно, дозы облучения космонавта экипажа высадки на поверхность Луны за время пребывания на орбитах вокруг Луны при защите КА в эквиваленте $A1\ 10 / 20 / 30$ г/см² и ПМ и ВС в эквиваленте $A1\ 1,5 / 3,0 / 5,0$ г/см² составят 4,4 / 3,9 / 3,7 мЗв соответственно.

Оценка радиационного воздействия на космонавтов на поверхности Луны

На поверхности Луны радиационное воздействие обусловлено заряженными частицами различных энергий от галактических космических лучей, потока солнечных частиц, а также вторичным (тормозным) излучением (лунное альbedo). Вторичное излучение возникает от взаимодействия первичного ионизирующего излучения от протонов и более тяжелых ядер, рентгеновского и

Таблица 1

Расчет дозы облучения космонавта на орбите Луны для условий минимума солнечной активности (24–25 солнечных циклы) при разных вариантах орбиты без учета защиты

Calculation of the radiation dose of an astronaut in the orbit of the Moon for the conditions of minimum solar activity with different orbit variants without taking into account protection

Высота расчетной орбиты КА над поверхностью Луны (мин/макс), км	F – Коэфф. экранирования Луной излучения от СКЛ и ГКЛ	D_n (от заряженных частиц СКЛ и ГКЛ)		D_n (от нейтральных частиц альbedo)		$D_{\text{сум}}$ от СКЛ, ГКЛ и альbedo на орбитах КА, мкГр/ч
		На поверхности Луны, мкГр/ч	На орбитах КА с учетом F , мкГр/ч (% от $D_{\text{сум}}$)	На поверхности Луны, мкГр/ч	На орбитах КА, мкГр/ч (% от $D_{\text{сум}}$)	
Торможения 1966 г. (эллиптическая*) (189 / 1867)	0,5708	10,2±0,9	17,87 (95,5 %)	3,1±0,5	0,84 (4,5 %)	18,70
Торможения в КА (эллиптическая**) (110 / 310)	0,6900	10,2±0,9	14,78 (93,6 %)	3,1±0,5	1,01 (6,4 %)	15,59
Парковочная в КА, ПМ и ВС (круговая**) (110/110)	0,7463	10,2±0,9	13,67 (92,6 %)	3,1±0,5	1,09 (7,4 %)	14,76
Посадочная в ПМ / взлетная в ВС (эллиптическая**) (15 / 110)	0,7936	10,2±0,9	12,85 (91,7 %)	3,1±0,5	1,16 8,3 %	14,01
На поверхности Луны (0 км)	1	10,2±0,9	10,2 (76,2 %)	3,1±0,5	3,1 (23,8 %)	13,3

Примечание: * орбита космического аппарата США Lunar Orbiter вокруг Луны 14 августа 1966 [Wade M. Lunar Orbiter. Encyclopedia Astronautica. https://en.wikipedia.org/wiki/Lunar_orbit]; ** орбиты космических аппаратов США Аполлон-8, Аполлон-10 и Аполлон-17 [27, 28]

Таблица 2

Расчет дозы облучения космонавтов на орбите Луны за 14-суточную миссию для условий минимума солнечной активности при разных вариантах орбиты и противорадиационной защиты
Calculation of the radiation dose of an astronaut in orbit of the Moon for a 14-day mission for the conditions of minimum solar activity for different orbit and radiation protection variants

Орбита КА	Параметры орбитального полета вокруг Луны (без защиты)					Поглощенная доза за этап, мкГр (Суммарная эквивалентная доза, мЗв)			
	Расчетное удаление от поверхности Луны (мин/макс), км	Мощность дозы излучения на орбите, мкГр/час	Доза за 1 оборот вокруг Луны, мкГр	Кол-во оборотов вокруг Луны по орбите	Общее время этапа, час	Без защиты	Защита А1 КА10 г/см ² (K _{оцл} =0,76) ПМ 1,5 г/см ² , (K _{оцл} =0,88)	Защита А1 КА 20 г/см ² (K _{оцл} =0,64) ПМ 3,0 г/см ² (K _{оцл} =0,82)	Защита А1 КА 30 г/см ² (K _{оцл} =0,6) ПМ 5,0 г/см ² (K _{оцл} =0,8)
Дежурный космонавт в КА на орбите Луны									
Торможения в КА (эллиптическая)	110/310	15,59	33,68	4	8,64	134,7	102,4 (КА)	86,2(КА)	80,8КА)
Парковочная в КА (круговая)	110/110	14,76	29,52	202 13/168/21*	404	5963,0	4531,9 (КА)	3816,3 (КА)	3577,8 (КА)
Суммарная поглощенная доза (в КА), мкГр						6097,8	4634,3	3902,6	3658,7
Суммарная эквивалентная доза, мЗв (W_R=5)						30,5	23,2	19,5	18,3
Космонавт экипажа высадки на поверхность Луны									
Торможения в КА (эллиптическая)	110/310	15,59	33,68	4	8,64	134,7	102,4 (КА)	86,2 (КА)	80,8 (КА)
Парковочная в КА (круговая)	110/110	14,76	29,52	20 10/10**	40,0 20/20**	590,4	448,7 (КА)	377,9 (КА)	354,2 (КА)
Парковочная в ПМ или ВС (круговая)	110/110	14,76	29,52	8 4/4**	16,0 8/8**	236,2	207,8 (ПМ/ВС)	193,6 (ПМ/ВС)	188,9 (ПМ/ВС)
Посадочная в ПМ / взлетная в ВС (эллиптическая)	15/110	14,01	11,91	12 6/6**	10,2 5,1/5,1**	142,9	125,8 (ПМ/ВС)	117,2 (ПМ/ВС)	114,3 (ПМ/ВС)
Суммарная поглощенная доза (в КА+ПМ+ВС), мкГр						1104,2	884,7	774,9	738,3
Суммарная эквивалентная доза, мЗв (W_R=5)						5,5	4,4	3,9	3,7

Примечание: КА – космический аппарат, ПМ – посадочный модуль, ВС – взлетная ступень, * 13 оборотов – подготовка к отделению ПМ от КА, 168 оборотов – дежурный режим КА на орбите Луны, 21 оборот – стыковка КА и ВС и подготовка к старту КА с орбиты Луны к Земле; ** – при работах в ПМ на орбите Луны и при посадке ПМ на Луну /при старте ВС с Луны к КА и работах в ВС на орбите Луны

γ-излучения ГКЛ и СКЛ при прохождении их через вещество [14, 19, 20, 22] и способно проникать в материалы защиты значительно глубже первичного излучения.

При расчетах использованы данные оценки накопленной дозы ионизирующего излучения на борту посадочного модуля миссии Chang'E-4, на котором были установлены десять специальных твердотельных кремниевых детекторов [16, 18]. Разделив поглощенную дозу на количество дней, в течение которых модуль находился на поверхности Луны, исследователи получили среднюю дозу за час и за сутки.

По замерам датчика LND на поверхности Луны известна мощность поглощенной дозы от заряженных частиц 10,2 мкГр/ч в кремнии [16, 18]. После пересчета на воду (в сравнимый биологический тканеэквивалент) путем умножения этого значения на коэффициент 1,3 [16, 18] мощность поглощенной дозы в сутки составляет 10,2 мкГр/ч × 1,3 × 24 ч = 318 мкГр/сут.

Мощность эквивалентной дозы от заряженных частиц определена путём умножения на W_R , равный 4,3 [16, 18] и составляет 1367 мкЗв/сут.

По аналогичному алгоритму проведен расчет мощности дозы радиации от нейтральных (незаряженных) компонентов, к которым относятся рентгеновское излучение Солнца, нейтроны и гамма-излучение от вторичного лунного альbedo: 3,1 мкГр/ч × 1,3 × 24 ч = 97 мкГр/сут.

При переводе поглощенной дозы от нейтрального компонента излучения в эквивалентную использовано значение $W_R=2,5$ [15, 29–32]: 97 мкГр/сут × 2,5 = 243 мкЗв/сут.

Суммарная мощность эквивалентной дозы радиации на открытой поверхности Луны от заряженных частиц, рентгеновского и гамма-излучения, а также незаряжен-

ного компонента различных энергий СКЛ, ГКЛ составила 1610 мкЗв/сут (1,61 мЗв/сут).

Это согласуется с данными NASA [11], по которым при пребывании на Луне от 6 до 12,5 сут дозы радиации у астронавтов были незначительными и составляли от 0,16 рад в миссиях «Аполлон-7, 8» до 1,14 рад в миссии «Аполлон-14», а суммарно за всю миссию от 6 до 40 мЗв. По данным дозиметрических измерений китайской автоматической станции Chang'E-4 на Луне в 2019 г. мощность дозы на поверхности составляла около 60 мкЗв/ч [16, 18], тогда как на поверхности Земли мощность дозы, в основном, не превышает 0,20 мкЗв/ч.

Суммарная мощность эквивалентной дозы радиации 1,61 мЗв/сут использована в качестве исходной величины средней суточной дозы для человека в условиях пребывания на лунной поверхности без радиационной защиты, тогда за 14 сут доза без защиты составит 22,5 мЗв. Данные по дозам облучения в ПМ и ВС за время нахождения на поверхности Луны при минимуме СА и отсутствии солнечных вспышек приведены в табл. 3. В то же время, по данным [33] при максимуме СА доза на поверхности Луны составила 10,21 мЗв/сут, а при вспышках солнечной активности в этот период прогнозируемые значения доз могут достигать 3–5 Гр за вспышку [15]. Так поглощенная доза за солнечную вспышку 11.05.1959 в открытом космосе составила 6 Гр (рис. 3) [17, 34, 35], на поверхности Луны это соответствовало бы 3 Гр с учетом того, на поверхности Луны доза в 2 раза меньше, чем в открытом космосе за счет эффекта экранирования Луны от галактического излучения. При учете взвешивающего коэффициента излучения $W_R=5$ эквивалентная доза составила бы 15 Зв. Это обуслав-

Таблица 3

Эквивалентная доза облучения космонавта за период пребывания на поверхности Луны за защитой различной толщины посадочного модуля (ПМ), лунного скафандра (ЛС) в различные периоды максимума (СА макс) и минимума (СА мин) солнечной активности
 The equivalent radiation dose of an astronaut during the period of stay on the surface of the Moon behind the protection of various thicknesses of the lander (PM), lunar spacesuit (LS) during different periods of maximum (CA макс) and minimum (CA мин) solar activity

Толщина защиты, г/см ² / К _{ослабления} **	Эквивалентные дозы (мЗв) в период пребывания 14 сут * на орбите и на поверхности Луны в периоды солнечной активности							
	2018–2019 г. СА мин				2024 г. СА макс		2030 г. СА мин	
	По фактическим измерениям		Статистическая модель		Статистическая модель		Статистическая модель	
	мЗв / сут	за 14 сут *	мЗв / сут	за 14 сут *	мЗв / сут	за 14 сут *	мЗв / сут	за 14 сут *
Открытая Луна	1,61	22,5	9863,0	138082,2	49315,1	690410,9	9863,0	138082,2
ПМ 1,5 / 0,85	1,37	12,8	123,3	1150,6	616,4	5753,2	92,5	863,0
ПМ 3,0 / 0,81	1,31	12,2	43,2	402,7	234,2	2186,2	26,5	247,4
ПМ 5,0 / 0,78	1,26	11,8	20,3	189,8	110,9	1035,6	14,2	132,3
ЛС 0,2 / 0,9	1,45	6,8	1232,9	5753,4	5547,9	25886,7	801,4	3739,2
ЛС 0,5–1,0 / 0,88	1,42	6,6	203,4	949,2	924,7	4314,5	123,3	575,3

Примечание: * за время миссии исходили из пребывания на поверхности Луны 14 сут – в ПМ по 16 ч в день (всего 9 сут 8 ч = 9,33 сут) и в ЛС по 8 ч в день (всего 4 сут 16 ч = 4,67 сут); ** – рассчитан по значениям кривой 2 на рис. 4.

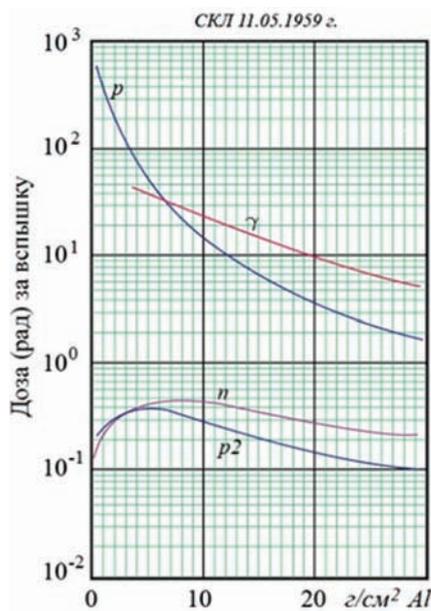


Рис. 3. Зависимость полной поглощённой дозы радиации за солнечную вспышку 11.05.1959 от первичного излучения (p-протоны) и вторичного (p2-протоны, n-нейтроны, γ-гамма-излучение) за экранами из алюминия [17]. По оси абсцисс – массовая толщина защитного экрана, г/см², по оси ординат – доза за вспышку (рад)

Fig. 3. Dependence of the total absorbed radiation dose for the solar flare of 05/11/1959 on primary radiation (p-protons) and secondary radiation (p2-protons, n-neutrons, gamma-gamma radiation) behind aluminum screens [17]. On the abscissa axis – the mass thickness of the protective screen, g / cm², on the ordinate axis – the dose per flash (rad)

ливают необходимость строительства лунных модулей с достаточной радиационной защитой.

При анализе доз облучения космонавтов на поверхности Луны могут рассматриваться два подхода с учетом различий в уровнях радиации при минимальной и максимальной СА: 1) по фактическим измерениям на основании замеров доз излучения датчиков китайского аппарата [18], 2) на основании данных статистического моделирования доз излучения [17]. Исходя из этого, в табл. 3 приведены фактические и расчетные значения эквивалентной дозы в ПМ и в ЛС, создаваемой на поверхности Луны, при различных уровнях защиты из Al, в периоды минимума и максимума СА.

Исходными данными для оценки поглощенной дозы радиации на орбите Луны методом статистического моделирования служили расчетные значения дозы для минимума СА во второй половине 2018 г. (рис. 4, кривая 1),

полученные по модели [17] с доверительным уровнем 99 %, который означает что в 99 из 100 космических миссий уровень поглощенной дозы радиации не превысит расчетных значений. Эта статистическая модель создана на основании большого объема экспериментальных данных многолетних наблюдений за потоками ионизирующего излучения, отражает изменение реальной дозы радиации в крайне широких пределах, и направлена на оценку предельно высокого уровня поглощенной дозы радиации.

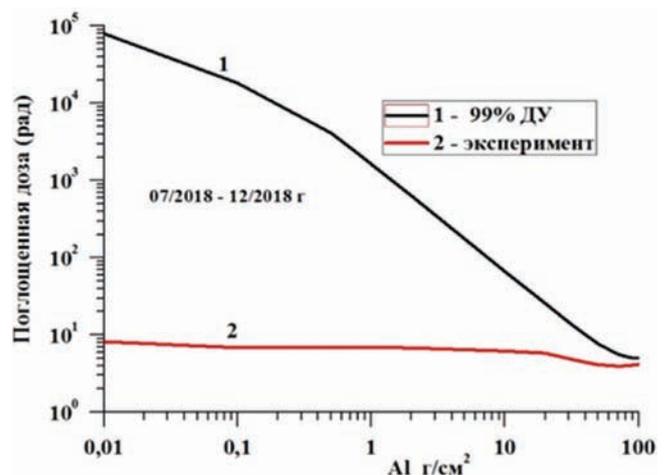


Рис. 4. Результат расчета [17] поглощенной дозы радиации на орбите Луны для второй половины 2018 г. по статистической модели с 99 % доверительным уровнем (кривая 1) и реальные значения дозы, наблюдаемые в этот период (кривая 2)

Fig. 4. The result of calculating [17] the absorbed radiation dose in the Moon's orbit for the second half of 2018 using a statistical model with a 99 % confidence level (curve 1) and the actual dose values observed during this period (curve 2)

Из табл. 3 видно, что реально измеренные дозы радиации как на орбите Луны (в открытом космосе), так и на её поверхности на несколько порядков меньше расчетных значений по статистической модели. Это связано с закономерностями статистического моделирования – измеренная доза на орбите Луны в открытом космосе (рис. 4, кривая 2) на несколько порядков меньше расчетных значений по статистической модели (рис. 4, кривая 1). Такое большое различие между расчетными значениями дозы радиации и реальными значениями, вблизи минимума активности Солнца во второй половине 2018 г., связано с тем, что по модели учтены воз-

можные вспышки хотя бы средней мощности, но их в действительности не было, а солнечные вспышки, которые произошли за этот период, все были малой мощности с энергией протонов СКЛ менее 2 МэВ. Солнечные вспышки вносят весомый вклад в дозы радиации, а за 11-летний солнечный цикл их бывает более 10 тыс.

Крайне важно, что, как видно из рис. 1, 2 и выполненных расчетов (табл. 3), поглощенная доза радиации, рассчитанная для максимума СА как на орбите Луны, так и на её поверхности в несколько раз превосходит дозу радиации, рассчитанную для минимума СА. В то же время можно полагать, что при минимуме СА увеличение массовой толщины защиты на поверхности Луны свыше 3 г/см² до уровней 5 г/см² (рис. 4, кривая 2 и табл. 2) вплоть до массовой толщины 40 г/см² (рис. 4, кривая 2) не оказывает существенного влияния на уменьшение дозы облучения космонавта ввиду сложного спектра компонентов космического излучения и характера его взаимодействия с материалами.

Общая оценка радиационного воздействия на космонавтов на лунном этапе экспедиции

В табл. 4 приведены обобщенные данные выполненных выше расчетов по результатам фактических измерений 2009 и 2018–2019 гг. и статистического моделирования радиационной обстановки для минимума и максимума СА при использовании разных уровней массовой защиты в эквиваленте алюминия. Как видно, суммарные значения доз облучения за 14 сут, рассчитанные по данным реальных дозиметрических измерений в 2009 и 2018–2019 гг., для дежурного космонавта на орбите Луны составляют 19,5–23,2 мЗв и незначительно отличаются от доз облучения космонавта экипажа высадки на поверхность Луны – от 22,7 до 24,0 мЗв (в зависимости от массовой толщины защиты). Однако, как видно, по расчетам статистической модели эти различия могут быть очень значительны, особенно в период максимума СА, ввиду учета моделью даже очень малой вероятности сильных солнечных вспышек и увеличения за счет этого прогнозируемой дозы облучения на несколько порядков (рис. 4, кривая 1) при толщине защиты от радиации менее 3–5 г/см², которая характерна для ПМ и ЛС в сравнении с уровнем защиты КА 10–20 г/см². Видны отличия модели от фактических измерений также и в период низкой СА и отсутствия солнечных вспышек, но особенно это характерно для периодов максимальной СА (табл. 4).

По отдельным сообщениям [17, 33–35] в случае непрогнозируемых мощных солнечных вспышек поглощенная доза облучения у космонавтов может составить около 5 Гр, что неминуемо приведёт к развитию у них острой лучевой болезни тяжелой степени со смертельным исходом, при этом продолжительность вспышечного потока радиации составляет около полутора суток. Это делает крайне необходимым, особенно при длительных периодах пребывания и выполнения производственных задач в лунных поселениях, использование дополнительных способов защиты от ионизирующих излучений. В качестве одного из таких направлений могут рассматриваться использование реголита и композитных материалов при оборудовании лунных модулей.

Заключение

Радиация в околоземном космическом пространстве изучается уже многие десятилетия. В результате этих исследований, на базе большого объема экспериментальных данных наблюдений за потоками ионизирующих излучений, были построены статистические модели, позволяющие рассчитать предельно высокий уровень поглощенной дозы радиации, который, с определенной вероятностью, в будущем реальная доза радиации не превысит.

На орбите и вблизи поверхности Луны радиационная среда представляет собой сложную смесь ионизирующих частиц, в которых заряженные частицы с высокой проникающей способностью от Солнца и источников вне солнечной системы представляют реальную опасность для космических лунных миссий. Однако, изучение и постоянный мониторинг СА может позволить надежно прогнозировать временные «окна» (продолжительностью до нескольких месяцев) с низким уровнем радиации для перелётов к Луне и обратно.

Действующие ограничения облучения космонавтов установлены российскими нормативными документами [36–38], они основаны на накопленных за последний период сведениях о проявлениях острого и хронического облучения человека, а также их последствий. Современная версия российских нормативов [39] отражает существующую в мировой практике тенденцию к увеличению жесткости радиационных лимитов [40] и обеспечивает приемлемые значения вероятностей снижения работоспособности для ситуаций как острых, так и хронических облучений, а также для отдаленных

Таблица 4

Дозы облучения (мЗв) космонавтов в краткосрочной лунной миссии в зависимости от солнечной активности

Radiation doses (mSv) of astronauts in a short-term lunar mission depending on solar activity

Этапы лунной миссии	Факт*		Модель**		Факт*		Модель**	
	СА мин	СА макс-2024	СА мин-2030	СА макс-2024	СА мин	СА макс-2024	СА мин-2030	СА макс-2024
1. Дежурный космонавт на орбите Луны за 17,2 сут	КА (Al 10 г/см ²)				КА (Al 20 г/см ²)			
	23,2	604,1	138,1	604,1	19,5	517,8	58,7	517,8
2. Космонавт экипажа высадки на поверхность Луны	КА 10 г/см ² , ПМ (BC) 1,5 г/см ²				КА 20 г/см ² , ПМ (BC) 3,0 г/см ²			
2.1. На орбите Луны (3,1 сут)	4,4	108,9	24,9	108,9	3,9	93,3	10,6	93,3
2.2. Пребывание в ПМ и ВС на поверхности Луны (9,33 сут)	ПМ и ВС (Al 1,5 г/см ²)				ПМ и ВС (Al 3,0 г/см ²)			
	12,8	5753,2	863,0	5753,2	12,2	2186,2	247,4	2186,2
2.3. Работа в скафандре на открытой поверхности (4,67 сут)	ЛС (Al 0,2 г/см ²)				ЛС (Al 1,0 г/см ²)			
	6,8	25886,7	3739,2	25886,7	6,6	4314,5	575,3	4314,5
Всего для космонавта экипажа высадки на поверхность Луны Луна за 17,2 сут	24,0	31748,8	4627,1	31748,8	22,7	6594,0	833,2	6594,0

Примечание: КА – космический аппарат; ПМ – посадочный модуль; ВС – взлетная ступень; ЛС – лунный скафандр; * – по данным дозиметрических измерений в 2009 и 2018–2019 гг. и расчетов защиты на основе этих измерений; ** – максимальные значения модели, которые не будут превышены с вероятностью 99 %

последствий – радиационных рисков от специфических (рак, генетические эффекты) и неспецифических соматических нарушений. Дозовые лимиты облучения космонавтов при полетах различной продолжительности [38] приведены в табл. 5.

Таблица 5

Значения дозовых лимитов облучения космонавтов при космических полетах различной продолжительности [38]

Values of dose limits of cosmonauts' radiation exposure during space flights of various duration [38]

Критический орган, глубина в ткани	Продолжительность экспозиции	Дозовый лимит, эквивалентная доза, Зв
Все тело	профессиональный, за карьеру	1,0 (эффективная доза)
Кроветворные органы (красный костный мозг), 5 см	однократное острое	0,15
	30 дней	0,25
	один год	0,50
Хрусталик глаза, 0,3 см	30 дней	0,5
	один год	1,0
	за карьеру	2,0
Кожа, 0,01 см	30 дней	1,5
	один год	3,0
	за карьеру	6,0

Как видно, предел дозы на красный костный мозг за карьеру космонавтов составляет 1 Зв. Это значение соответствует профессиональному пределу в атомной промышленности. Предел дозы на кроветворные органы для космонавтов при осуществлении околоземного космического полета за год установлен равным 300 мЗв [38, 39]. В новых Методических рекомендациях МР ФМБА 17.01-2021 «Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах. (ОКОКП-2021). Москва, 2021» по сравнению с прежним нормативом МУ 2.6.1.44-03–2004 для сохранения нормальной работоспособности космонавтов в космическом полете предложено снизить предельный уровень эквивалентной дозы на красный костный мозг за 30 сут с 250 мЗв до 150 мЗв, а для кратковременного облучения за одно солнечное протонное событие, развивающееся в пределах одних суток – с 150 мЗв до 100 мЗв [1, 38, 39].

В целом результаты выполненных нами расчетов сопоставимы с имеющимися разработками [1, 2, 11] и дополняют их в отношении возможных оценок уровней облучения космонавтов на основном этапе лунной миссии (пребывание на орбите Луны и нахождение на поверхности Луны в лунном ПМ и в ЛС), в том числе с учетом низкого и высокого уровней СА, и могут рассматриваться как один из возможных алгоритмов таких расчетов.

По данным разных авторов [11, 23, 17] из общей дозы 41,68 мГр (133,6 мЗв) за 21 сутки лунной миссии при уровне защиты космического аппарата в эквиваленте Al 10 г/см² основной вклад – 35 мГр (105 мЗв) – составит доза, полученная при преодолении радиационных поясов Земли. Тем не менее, анализ радиационной обстановки на лунном этапе миссии представляется также крайне важным. При этом можно заключить, что дозы облучения космонавтов во многом определяются уровнем СА на момент совершения полета, которая имеет волнообразный характер в виде 11-летних циклов от минимума к максимуму. Как показывают наблюдения, в 2022–2025 гг. наблюдается максимум СА с переходом в минимум СА к 2030 г. Это необходимо учитывать при прогнозировании возможных доз облучения космонавтов и при планировании космического полета к Луне.

Выводы

1. При прогнозировании уровней радиационной опасности для космонавтов при краткосрочной лунной миссии необходимо оценивать уровни воздействия ионизирующего излучения от СКЛ и ГКЛ как на орбите Луны в зависимости от окололунной траектории космического аппарата, так и на поверхности Луны с учетом времени пребывания в лунном модуле и в лунном скафандре, а также с учетом уровней солнечной активности.
2. Суммарные дозы облучения за лунную часть миссии, рассчитанные по данным дозиметрических измерений в годы низкой СА (2009 и 2018–2019 гг.), без учета дозы облучения на траектории полета от Земли к Луне и обратно, составляют для дежурного космонавта, пребывающего в КА на орбите Луны – 23,2 или 19,5 мЗв при защите из Al 10 и 20 г/см² соответственно, для космонавтов экипажа высадки на поверхность Луны, пребывающих в КА, ПМ и ВС – от 22,7 до 24,0 мЗв, в зависимости от массовой толщины защиты КА, ПМ, ВС и ЛС.
3. С целью минимизации доз радиации, которые получают космонавты в ходе лунной миссии, важно учитывать прогноз солнечной активности для оптимизации времени старта космического аппарата в «окна» с минимальными уровнями радиационного воздействия.
4. Увеличение массовой толщины противорадиационной защиты посадочного модуля в эквиваленте алюминия с 1,5 до 3–5 г/см² и лунного скафандра в эквиваленте алюминия с 0,2 до 0,5–1 г/см² позволит не более чем в 1,3 раза снизить общую дозу облучения космонавтов за период 14-суточного пребывания на поверхности Луны в период минимальной солнечной активности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Шафиркин А.В. Особенности радиационного нормирования в СССР (России) и США применительно к длительным пилотируемым космическим полетам // Гигиена и санитария. 2017. Т.96, № 9. С. 861-867. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-9-861-867>.
2. Самойлов А.С., Ушаков И.Б., Шуршаков В.А. Радиационное воздействие в орбитальных и межпланетных космических полетах: мониторинг и защита // Экология человека. 2019. № 1. С. 4–9.
3. Митрикас В.Г., Хорошева Е.Г. Оценки индивидуальных доз космонавтов по показаниям бортовых дозиметров // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т.52, № 2. С. 29-33. DOI 10.21687/0233-528X-2018-52-2-29-33.
4. Шафиркин А.В., Бенгин В.В., Бондаренко В.А., Митрикас В.Г., Панасюк М.И., Цетлин В.В., Шуршаков В.А. Дозовые нагрузки и суммарный радиационный риск для космонавтов при длительных полетах на ОС «Мир» и Международной космической станции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т.52, № 1. С. 12-23. DOI 10.21687/0233-528X-2018-52-1-12-23.
5. Бондаренко В.А., Митрикас В.Г., Цетлин В.В. Характеристики радиационных условий среды обитания на МКС в период 24-го цикла солнечной активности // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т.53, № 5. С. 17-21. DOI 10.21687/0233-528X-2019-53-5-17-21.
6. Митрикас В. Г. Отдельные аспекты радиационного воздействия на космонавтов при пересечении магнитосферы Зем-

- ли // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021. Т.55, № 3. С. 51-56. DOI 10.21687/0233-528X-2021-55-3-51-56.
7. Митрикас В.Г., Хорошева Е.Г. Эффективные дозы облучения ионизирующей радиацией космонавтов при выполнении внекорабельной деятельности // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2016. Т.50, № 3. С. 23-29.
 8. Митрикас В.Г. Оценка эффективных доз ионизирующей радиации экипажей Международной космической станции методом расчетного моделирования // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015. Т.49, № 3. С. 5-11.
 9. Митрикас В.Г. Динамическая модель радиационной обстановки для оперативного обеспечения радиационной безопасности космонавтов в космическом полете: Автореф. дис. ... доктора технич. наук. М., 2000. 36 с.
 10. Бондаренко В.А. Оценка радиационных нагрузок на космонавтов МКС с использованием геометрической модели тела человека: Автореф. дис. ... канд. технич. наук. М., 2007. 27с.
 11. Орлов О.И., Панасюк М.И., Шуршаков В.А. Радиационный фактор при лунных миссиях // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019. Т.53, № 4. С. 5–18. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-5-18.
 12. ГОСТ 15484-81 Излучения ионизирующие и их измерения. Термины и определения. М., 1986.
 13. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010): Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10. М., 2010.
 14. Spence H.E., Golightly M.J., Joyce C.J., Looper M.D., Schwadron N.A., Smith S.S., Townsend L.W., Wilson J., Zeitlin C. Relative Contributions of Galactic Cosmic Rays and Lunar Proton «Albedo» to Dose and Dose Rates Near the Moon // *Space Weather*. 2013. No. 11. P. 643–650. doi:10.1002/2013SW000995. URL: <http://www.d54x.ru/articles/Luna/Luna91.pdf>.
 15. Новиков Л.С. Космическое материаловедение. М.: Макс Пресс, 2014. 448 с.
 16. Zhang S., Wimmer-Schweingruber R.F., Yu J., Wang C., Fu Q., Zou Y., Sun Y., Wang C., Hou D., Böttcher S.I., Burmeister S., Seimetz L., Schuster B., Knierim V., Shen G., Yuan B., Lohf H., Guo J., Xu Z., Freiherr von Forstner J.L., Kulkarni S.R., Xu H., Xue C., Li J., Zhang Z., Zhang H., Berger T., Matthiä D., Hellweg C.E., Hou X., Cao J., Chang Z., Zhang B., Chen Y., Geng H., Quan Z. First Measurements of the Radiation Dose on the Lunar Surface // *Sci. Adv*. 2020. V.6, No. 39. P. eaaz1334. doi: 10.1126/sciadv.aaz1334.
 17. Безродных И.П. Космическая радиация – основная угроза при космических полетах. ИКИ РАН. М., 2021. 38 с. Электронный ресурс: <https://studylib.ru/doc/6428972/bezrodnyh-i.p.-kosmicheskaya-radiaciya---osnovnaya-ugroza-pri>.
 18. Wimmer-Schweingruber R.F., Yu J., Böttcher S.I., Zhang S., Burmeister S., Lohf H. et al. The Lunar Lander Neutron and Dosimetry (LND) Experiment on Chang'E 4 // *Space Sci*. 2020. V.216, No. 104. <https://doi.org/10.1007/s11214-020-00725-3>.
 19. Калмыков Н.Н., Куликов Г.В., Роганова Т.М. Галактические космические лучи Т. 1 // *Модель космоса*. / Под ред. Панасюка М.И. М.: Книжный дом Университет, 2007. С. 62-95.
 20. Белов А.В., Курт В.Г. Солнечные космические лучи // *Модель космоса*. Т. 1 / Под ред. проф. Панасюка М.И. М.: Книжный дом Университет, 2007. С. 293-313.
 21. Ionizing Radiation in Earth's Atmosphere and in Space Near Earth // Wallace Friedberg Kyle Copeland Civil Aerospace Medical Institute Federal Aviation Administration. Oklahoma City, OK 73125. P. 1-32.
 22. Денисов А.Н., Кузнецов Н.В., Ныммик Р.А., Панасюк М.И., Соболевский Н.М. К проблеме радиационной обстановки на Луне // *Космические исследования*. 2010. Т.48, № 6. С.524–531.
 23. Безродных И.П., Морозова Е.И., Петрукович А.А., Семёнов В.Т. Оценка оптимальных параметров экранов для защиты электронных систем космических аппаратов от ионизирующих излучений // *Вопросы электромеханики. Труды ВНИИЭМ*. 2012. Т.131, № 6. С. 15-18.
 24. Безродных И.П. Факторы космического пространства, влияющие на исследование и освоение Луны. М.: ИКИ РАН, 2014. 39 с. <https://studylib.ru/doc/2735279/bezrodnyh-i.p.-iki-ran-spisok-normativnyh>.
 25. ГОСТ 25645.150-90. Лучи космические галактические. Модель изменения потоков частиц. М.: Изд-во Стандартов, 1991.
 26. ГОСТ 25645.165-2001. Лучи космические солнечные. Вероятностная модель потоков протонов. Госстандарт России. М.: Госстандарт, 2001.
 27. Программа «Аполлон». Ч. II. Обзор по материалам открытой иностранной печати / Сост. Д.Ю. Гольдовский. Калининград: ГОНТИ-1, 1971. Аполлон-8. URL: <https://monamir.ru/Аполлон-8>. Аполлон-10. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Аполлон-10>.
 28. Jones E.M. A Running Start – Apollo 17 up to Powered Descent Initiation. Apollo 17 Lunar Surface Journal. NASA (1995); Аполлон-17. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Аполлон-17>.
 29. Петров В.М., Митрикас В.Г., Тельцов М.В., Акатов Ю.В., Бенгин В.В., Бондаренко В.А. и др. Радиационная дозиметрия в космическом полете Т. 1. // *Модель космоса*. / Под ред. проф. Панасюка М.И. М.: Книжный дом Университет, 2007. С. 642-667.
 30. Schwadron N.A., Baker T., Blake B., Case A.W., Cooper J.F., Golightly M., et al. Lunar Radiation Environment and Space Weathering from the Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER) // *J. Geophys. Res*. 2012. No. 117. P. E00H13.
 31. Schwadron N.A., Rahmanifard F., Wilson J., Jordan A.P., Spence H.E., Joyce C.J., et al. Update on the Worsening Particle Radiation Environment Observed by CRaTER and Implications for Future Human Deep-Space Exploration // *Space Weather*. 2018. No. 16. P. 289–303.
 32. The Effect of the Varying Distance on the Effective Shielding by the Moon Is Included in the Dose Rates Published by the CRaTER Team, as Discussed on Their Website // *Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER)*. URL: <http://predices.sr.unh.edu/craterweb/algorithms.html>.
 33. Кузнецов Н.В., Ныммик Р.А., Панасюк М.И., Денисов А.Н., Соболевский Н.М. Оценка радиационного риска для космонавтов на Луне // *Космические исследования*. 2012. Т.50, № 3. С. 224-228.
 34. Курт В.Г. Солнечные вспышки. Т.1. // *Модель космоса* / Под ред. проф. Панасюка М.И. М.: Книжный дом Университет, 2007. С. 272-293.
 35. Wimmer-Schweingruber R.F., Yu J., Böttcher S.I., Zhang S., Burmeister S., Lohf H., et al. Planetary Science. First Measurements of the Radiation Dose on the Lunar Surface // *Sci. Adv*. 2020. No. 6. P. eaaz1334.
 36. СП 2.6.1.758-99. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
 37. ГОСТ 25645.215-85 БРЭКАКП. Нормы безопасности при продолжительности полетов до 3 лет. М., 1986.
 38. Санитарные правила и нормы. СанПиН 2.6.1. 44-03-2004. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ОКОКП-2004): Методические указания МУ 2.6.1. 44-03-2004. М.: Федеральное управление «Медбиоэкстрем», 2004.
 39. Ушаков И.Б., Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В., Шуршаков В.А. Обоснование пределов доз к новому нормативному документу по радиационной безопасности длительных космических полетов на орбитах высотой до 500 км // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2016. Т.50, № 1. С.39–54.
 40. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер с англ.: Под общей ред. Киселёва М.Ф., Шандалы Н.К. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009.

REFERENCES

- Grigoryev Yu.G., Ushakov I.B., Shafirkin A.V. Peculiarities of Radiation Normalization in the USSR (Russia) and the USA Concerning to Long-Term Pilotable Space Flights. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2017;96:9:861-867. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-9-861-867> (In Russ.).
- Samoylov A.S., Ushakov I.B., Shurshakov V.A. Radiation Exposure During the Orbital and Interplanetary Spaceflights: Monitoring and Protection. *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2019;1:4-9 (In Russ.).
- Mitrikas V.G., Khorosheva E.G. Effective Doses from Ionizing Radiation Exposure of Cosmonauts During Extravehicular Activity. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2018;52;2:29-33. DOI 10.21687/0233-528X-2018-52-2-29-33 (In Russ.).
- Shafirkin A.V., Bengin V.V., Bondarenko V.A., Mitrikas V.G., Panasyuk M.I., Tsetlin V.V., Shurshakov V.A. Dose Loads and Total Radiation Risk for Cosmonauts in Long-Term Missions to the Orbital Station Mir and International Space Station. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2018;52;1:12-23. DOI 10.21687/0233-528X-2018-52-1-12-23 (In Russ.).
- Bondarenko V.A., Mitrikas V.G., Tsetlin V.V. Characteristics of the Iss Radiation Environment in the Period of the 24th Solar Cycle. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2019;53;5:17-21. DOI 10.21687/0233-528X-2019-53-5-17-21 (In Russ.).
- Mitrikas V.G. Some Aspects of the Radiation Exposure of Cosmonauts Traversing the Earth's Magnetosphere. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2021;55;3:51-56. DOI 10.21687/0233-528X-2021-55-3-51-56 (In Russ.).
- Mitrikas V.G., Khorosheva E.G. Effective Doses from Ionizing Radiation Exposure of Cosmonauts During Extravehicular Activity. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2016;50;3:23-29 (In Russ.).
- Mitrikas V.G. Estimation of Ionizing Radiation Effective Doses to Crews of the International Space Station by the Method of Calculation Modeling. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2015;49;3:5-11 (In Russ.).
- Mitrikas V.G. *Dinamicheskaya Model Radiatsionnoy obstanovki dlya Operativnogo Obespecheniya Radiatsionnoy Bezopasnosti Kosmonavtov v Kosmicheskom Polete* = A Dynamic Model of the Radiation Situation for Operational Provision of Radiation Safety of Astronauts in Space Flight. Avtoref. diss. ... doct. Technical Sciences. Moscow Publ., 2000. 36 p. (In Russ.).
- Bondarenko V.A. *Otsenka Radiatsionnykh Nagruzok na Kosmonavtov Mks s Ispolzovaniyem Geometricheskoy Modeli Tela Cheloveka* = Assessment of Radiation Loads on the ISS Astronauts Using a Geometric Model of the Human Body. Avtoref. diss. ... kand. of Technical Sciences. Moscow Publ., 2007. 27 p. (In Russ.).
- Orlov O.I., Panasyuk M.I., Shurshakov V.A. Radiation Factor in Lunar Missions. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2019;53;4:5-18 (In Russ.).
- STATE STANDARD 15484-81 Ionizing Radiations and Their Measurements. Terms and definitions. Moscow Publ., 1986 (In Russ.).
- SP 2.6.1.2612-10. Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010). Moscow Publ., 2010 (In Russ.).
- Spence H.E., Golightly M.J., Joyce C.J., Looper M.D., Schwadron N.A., Smith S.S., Townsend L.W., Wilson J. and Zeitlin C. Relative Contributions of Galactic Cosmic Rays and Lunar Proton «Albedo» to Dose and Dose Rates Near the Moon. *Space Weather*. 2013;11:643-650. doi:10.1002/2013SW000995. URL: <http://www.d54x.ru/articles/Luna/Luna91.pdf>.
- Novikov L.S. *Kosmicheskoye Materialovedeniye* = Space Materials Science. Moscow, Max Press Publ., 2014. 448 p. (In Russ.).
- Zhang S., Wimmer-Schweingruber R.F., Yu J., Wang C., Fu Q., Zou Y., Sun Y., Wang C., Hou D., Böttcher S.I., Burmeister S., Seimetz L., Schuster B., Knierim V., Shen G., Yuan B., Lohf H., Guo J., Xu Z., Freiherr von Forstner J.L., Kulkarni S.R., Xu H., Xue C., Li J., Zhang Z., Zhang H., Berger T., Matthä D., Hellweg C.E., Hou X., Cao J., Chang Z., Zhang B., Chen Y., Geng H., Quan Z. First Measurements of the Radiation Dose on the Lunar Surface. *Sci. Adv.* 2020;6;39:eaz1334. doi: 10.1126/sciadv.aaz1334.
- Bezrodnykh I.P. *Kosmicheskaya Radiatsiya – Osnovnaya Ugroza pri Kosmicheskikh Poletakh* = Space Radiation Is the Main Threat During Space Flights. ICI RAS. Moscow Publ., 2021. 39 p. URL: <https://studylib.ru/doc/6428972/bezrodnyh-i.p.-kosmicheskaya-radiatsiya-osnovnaya-ugroza-pri> (In Russ.).
- Wimmer-Schweingruber R.F., Yu J., Böttcher S.I., Zhang S., Burmeister S., Lohf H. at all. The Lunar Lander Neutron and Dosimetry (LND) Experiment on Chang'E 4. *Space Sci.* 2020;216;104. <https://doi.org/10.1007/s11214-020-00725-3>.
- Kalmykov N.N., Kulikov G.V., Roganova T.M. Galactic Cosmic Rays. V. 1. *Model Kosmosa* = A Model of the Cosmos. Ed. Panasyuk M.I. Moscow Publ., 2007. P. 62-95 (In Russ.).
- Belov A.V., Kurt V.G. Solar Cosmic Rays. V. 1. *Model Kosmosa* = A Model of the Cosmos. Ed. Panasyuk M.I. Moscow Publ., 2007. P. 293-313 (In Russ.).
- Ionizing Radiation in Earth's Atmosphere and in Space Near Earth. Wallace Friedberg Kyle Copeland Civil Aerospace Medical Institute Federal Aviation Administration. Oklahoma City, OK 73125. P. 1-32.
- Denisov A.N., Kuznetsov N.V., Nymmik R.A., Panasyuk M.I., Sobolevskiy N.M. On the Problem of the Radiation Situation on the Moon. *Kosmicheskoye Issledovaniye* = Cosmic Research. 2010;48;6:524-531 (In Russ.).
- Bezrodnykh I.P., Morozova E.I., Petrukovich A.A., Semenov V.T. Evaluation of Optimal Parameters of Screens for Protecting Electronic Systems of Spacecraft from Ionizing Radiation. *Voprosy Elektromekhaniki. Trudy VNIEM* = Electromechanical Matters. VNIEM Studies. 2012;131;6:15-18 (In Russ.).
- Bezrodnykh I.P. *Fakторы Kosmicheskogo Prostranstva, Vliyayushchiye na Issledovaniye i Osvoyeniye Luny* = Factors of Outer Space Affecting the Exploration and Exploration of the Moon. Moscow Publ., 2014 // <https://studylib.ru/doc/2735279/bezrodnyh-i.p.-iki-ran-spisok-normativnyh> (In Russ.).
- GOST 25645.150-90. Cosmic Galactic Rays. A Model for Changing Particle Flows. Moscow Publ., 1991 (In Russ.).
- GOST 25645.165-2001. Cosmic Solar Rays. Probabilistic Model of Proton Fluxes. Gosstandart of Russia. Moscow Publ., 2001 (In Russ.).
- URL: <https://monamir.ru/Аполлон-8>; <https://ru.wikipedia.org/wiki/Аполлон-10>.
- Jones E.M. A Running Start- Apollo 17 up to Powered Descent Initiation. *Apollo 17 Lunar Surface Journal*. NASA (1995); Аполлон-17 URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Аполлон-17>.
- Petrov V.M., Mitrikas V.G., Teltsov M.V., Akatov YU.V., Bengin V.V., Bondarenko V.A., et al. Radiation Dosimetry in Space Flight. V. 1. *Model Kosmosa* = A Model of the Cosmos. Ed. Panasyuk M.I. Moscow Publ., 2007. P. 642-667 (In Russ.).
- Schwadron N.A., Baker T., Blake B., Case A.W., Cooper J.F., Golightly M., et al. Lunar Radiation Environment and Space Weathering from the Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER). *J. Geophys. Res.* 2012;117:E00H13.
- Schwadron N.A., Rahmanifard F., Wilson J., Jordan A.P., Spence H.E., Joyce C.J., et al. Update on the Worsening Particle Radiation Environment Observed by CRaTER and Implications for Future Human Deep-Space Exploration. *Space Weather*. 2018;16:289-303.

32. The Effect of the Varying Distance on the Effective Shielding by the Moon Is Included in the Dose Rates Published by the CRaTER Team, as Discussed on Their Website. Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER). URL: <http://prediccs.sr.unh.edu/craterweb/algorithms.html>.
33. Kuznetsov N.V., Nymnik R.A., Panasyuk M.I., Denisov A.N., Sobolevsky N.M. Assessment of Radiation Risk for Astronauts on the Moon. *Kosmicheskiye Issledovaniya* = Cosmic Research. 2012;50;3:224-228 (In Russ.).
34. Kurt V.G. Solar Flares. V. 1. *Model Kosmosa* = A Model of the Cosmos. Ed. Panasyuk M.I. Moscow Publ., 2007. P. 62-95.
35. Wimmer-Schweingruber R.F., Yu J., Böttcher S.I., Zhang S., Burmeister S., Lohf H., et al. Planetary Science. First Measurements of the Radiation Dose on the Lunar Surface. *Sci. Adv.* 2020;6:eaaz1334.
36. Limits of radiation Safety (NRS-99/2009) SP. 2.6.1.758-99. Moscow Publ., 2009 (In Russ.).
37. GOST 25645.215-85 BREKAKP. Safety Regulations for the Duration of Flights up to 3 Years. Moscow Publ., 1986 (In Russ.).
38. Limits of Cosmonauts' Irradiation for Orbital Near-Earth Space Flights. Workbook MU 2.6.1.44-03-2004. Moscow Publ., 2004 (In Russ.).
39. Ushakov I.B., Grigoryev Yu.G., Shafirkin A.V., Shurshakov V.A. Substantiation of Dose Limits for a New Normative Document on Radiation Safety of Long-Duration Space Missions at Orbit Altitudes of up to 500 km. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2016;50;1:39-54 (In Russ.).
40. Publication 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP). Ed. Kiselev M.F., Shandala N.K. Moscow Publ., 2009 (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: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

Т.В. Вишневская¹, Д.С. Исубакова¹, М.Ю. Цыпленкова¹, О.С. Цымбал¹, И.В. Мильто^{1,2}, Р.М. Тахауов^{1,2}

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

¹ Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Контактное лицо: Татьяна Валерьевна Вишневская, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru, vishnevskaya_seversk@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований лимфоцитов крови работников объекта использования ионизирующего излучения в 2003 и 2018 гг.

Материал и методы: Материалом для исследования являлась венозная кровь работников объекта использования ионизирующего излучения. Исследование проведено на условно здоровых работниках ($n = 11$), из которых было сформировано 2 группы: группа контроля (взятие крови и цитогенетическое исследование лимфоцитов крови проведены в 2003 г.) и группа исследования (взятие крови проведено в 2018 г.). Для всех обследованных лиц проводили культивирование лимфоцитов крови и стандартный цитогенетический анализ с последующей статистической обработкой результатов.

Результаты: При сравнительном ретроспективном анализе показано, что в группе исследования (2018 г.) по сравнению с группой контроля (2003 г.) снижена частота хроматидных фрагментов ($p = 0,0452$). Частоты других изученных типов цитогенетических нарушений (аберрантные клетки, хромосомные фрагменты, дицентрические и кольцевые хромосомы) не различаются между группами. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови являются высокочувствительным методом оценки степени радиационного воздействия в раннем и отдаленном периодах после облучения и могут использоваться для биологической индикации воздействия ионизирующего излучения. Отсутствие различий показателей маркеров радиационного воздействия может быть обусловлено большим интервалом времени, прошедшим после облучения до момента обследования (15 лет), в течение которого лимфоциты с хромосомными абберациями были элиминированы. В дальнейшем для полноты ретроспективного анализа и точности результата планируется провести исследование на большей выборке с меньшим временным интервалом между цитогенетическими исследованиями.

Заключение: Результат данной работы расширяет представления о мутационном процессе в соматических клетках лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в ходе профессиональной деятельности, и свидетельствует о его генотоксичности.

Ключевые слова: профессиональное облучение, цитогенетическое исследование, ретроспективный анализ, хромосомные абберации, лимфоциты крови

Для цитирования: Вишневская Т.В., Исубакова Д.С., Цыпленкова М.Ю., Цымбал О.С., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований работников объекта использования ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 61–66. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-61-66

T.V. Vishnevskaya¹, D.S. Isubakova¹, M.Yu. Tsyplenkova¹, O.S. Tsymbal¹, I.V. Milto^{1,2}, R.M. Takhauov^{1,2}

Comparative Retrospective Analysis of the Results of Cytogenetic Studies of Employees of the Object of Use of Ionizing Radiation

¹ Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: T.V. Vishnevskaya, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru, vishnevskaya_seversk@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To conduct a comparative retrospective analysis of the results of cytogenetic studies of workers at facilities using ionizing radiation in 2003 and 2018.

Material and methods: The material for the study was the venous blood of workers at facilities using ionizing radiation. The study was conducted on conditionally healthy workers ($n = 11$), of which 2 groups were formed: the control group (blood sampling and cytogenetic study of blood lymphocytes were carried out in 2003) and the study group (blood sampling was carried out in 2018). For all examined individuals, blood lymphocytes were cultured and standard cytogenetic analysis followed by statistical processing of the results.

Results: A comparative retrospective analysis showed that in the study group (2018) compared to the control group (2003), the frequency of chromatid fragments was reduced ($p = 0.0452$). The frequencies of other types of cytogenetic disorders studied (aberrant cells, chromosomal fragments, dicentric and circular chromosomes) do not differ between groups.

Cytogenetic abnormalities in blood lymphocytes are a highly sensitive measure of the degree of radiation exposure in the early and late periods after exposure and can be used as a biological indicator of ionizing radiation.

The absence of differences in indicators of radiation exposure markers may be due to the large interval of time that elapsed after irradiation until the moment of examination (15 years), during which lymphocytes with chromosomal aberrations were eliminated from the blood. In

the future, for the completeness of the retrospective analysis and the accuracy of the result, it is planned to conduct a study on a larger sample with a shorter time interval between cytogenetic studies.

Conclusion: The result of this work allows us to supplement the understanding of the mutation process in the somatic cells of individuals exposed to ionizing radiation in the course of professional activities and indicates genotoxicity.

Keywords: *occupational exposure, cytogenetic study, retrospective analysis, chromosomal aberrations, blood lymphocytes*

For citation: Vishnevskaya TV, Isubakova DS, Tsyplenkova MYu, Tsybmal OS, Milto IV, Takhauov RM. Comparative Retrospective Analysis of the Results of Cytogenetic Studies of Employees of the Object of Use of Ionizing Radiation. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(1):61–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-61-66

Введение

Современный человек сталкивается с источниками ионизирующего излучения (ИИ) в течение всей своей жизни. Высокие темпы урбанизации и индустриализации привели к возникновению проблем, связанных с антропогенным воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды на человека, ведущих к ухудшению здоровья населения и демографической ситуации, а также к нарушению репродуктивной функции и внутриутробного развития. Активное использование атомной энергии в различных сферах деятельности человека (промышленность, космос, наука, медицина и др.) привело к формированию категории людей, организм которых подвергается избыточному воздействию ИИ.

На протяжении нескольких десятков лет проводятся исследования по изучению цитогенетических маркеров радиационного воздействия у населения, проживающего вблизи объектов использования ИИ (ОИИИ) (например, вблизи ПО «Маяк», АО «СХК» и др.) или на территориях, загрязненных радионуклидами (например, в период 1949–1956 гг. ПО «Маяк» осуществлял сбросы средне- и высокоактивных жидких отходов в р. Течу) [1]. Население прибрежных сел подверглось многолетнему радиационному воздействию, обусловленному внешним (γ -излучение) и внутренним (преимущественно за счет ^{90}Sr и ^{137}Cs) облучением ИИ [2]. В результате исследования были получены доказательства повышенной заболеваемости и смертности жителей прибрежных сел р. Течи, подвергшихся хроническому облучению ИИ, от злокачественных новообразований (солидных опухолей и лейкозов).

Кроме того, у некоторых облученных лиц наблюдается повышенная частота хромосомных aberrаций (ХА), а также соматических мутаций в генах Т-клеточных рецепторов [3]. Повышенный уровень нестабильных ХА (дигцентрические и кольцевые хромосомы), а также лимфоцитов, мутантных по генам Т-клеточных рецепторов, свидетельствует о наличии у облученных лиц генотоксического действия ИИ. Схожие результаты были получены при определении цитогенетических показателей в лимфоцитах крови у лиц, проживавших в регионе Семипалатинского ядерного полигона. В исследовании Нероновой Е.Г. и соавт. [4] интервал между цитогенетическим обследованием и облучением составлял от 1 года до 49 лет. В результате анализа нестабильных ХА было показано повышение частоты всех типов цитогенетических нарушений, в том числе хромосомных фрагментов и цитогенетических маркеров радиационного воздействия по отношению к показателям группы контроля. Таким образом, цитогенетические исследования, выполненные в отдаленном периоде после облучения (до 49 лет), позволяют проводить биоиндикацию доз облучения ИИ, в том числе в результате внештатных ситуаций.

Особое внимание уделено работникам, чья трудовая деятельность связана с профессиональным облучением. Несмотря на строгий дозиметрический контроль на этих

производствах и постоянное совершенствование методов радиационной защиты, остается актуальным вопрос о влиянии малых доз ИИ на здоровье работников ОИИИ [5].

Все это говорит об актуальности исследований, направленных на поиск биологических маркеров, специфичных для радиационного воздействия и информативных как в раннем, так и в отдаленном периоде после облучения ИИ. Радиационное воздействие на организм человека приводит к нарушению нормального состояния и функционирования клеточного генома. Ведущая роль в развитии радиогенных повреждений принадлежит ДНК, повреждения которой могут привести к гибели клетки, нарушениям структуры хромосом, проявляющихся в виде ХА, или иным мутационным событиям, которые впоследствии могут стать причиной развития радиационно-индуцированных заболеваний [6].

Анализ результатов цитогенетических исследований, выполненный в течение многолетних наблюдений за состоянием генома соматических клеток ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), продемонстрировал способность радиационно-индуцированных нарушений сохраняться длительное время после облучения, в результате чего была установлена возможность ретроспективного использования показателей радиационного мутагенеза [7].

Цель работы – провести сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований лимфоцитов крови работников ОИИИ в 2003 и 2018 гг.

Материал и методы

Исследование проведено на условно здоровых работниках ОИИИ (11 человек), подвергавшиеся действию ИИ в ходе своей профессиональной деятельности, из которых было сформировано 2 группы: группа контроля ($n = 11$), взятие крови и цитогенетическое исследование лимфоцитов крови у них проведены в 2003 г., и группа исследования ($n = 11$), взятие крови проведено в 2018 г. Группы были сформированы с учетом имеющихся в банке биологического материала (ББМ) СБН Центра ФМБА России (СБН Центр) цитогенетических суспензий, что являлось необходимым условием для проведения ретроспективного цитогенетического анализа спустя 15 лет.

Данные об индивидуальных дозах внешнего облучения, измеренных с помощью фотопленочных и термолюминесцентных дозиметров, были получены из отдела охраны труда, ядерной и радиационной безопасности ОИИИ. Источником медицинской информации являлся архив медицинской документации и электронная база данных ББМ СБН Центра [8, 9]. Накопленная доза ИИ у работников, участвовавших в исследовании, за эти годы либо не изменилась, либо изменилась незначительно.

От каждого донора было получено добровольное информированное согласие на сбор и исследование биоматериала (венозной крови), а также обработку персональных данных.

Для выборок вычислялись M – среднее арифметическое и SE – стандартная погрешность среднего арифметического, медиана, $L-R$ – интерквартильный размах. Математическую обработку проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Детальная характеристика исследуемых групп одних и тех же работников представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп
Characteristics of the surveyed groups

Показатель		Группа контроля (2003 г.)	Группа исследования (2018 г.)
Количество обследованных, чел.		11	11
Мужчины/женщины, чел.		9/2	9/2
Возраст, лет	$M \pm SE$	54,54 \pm 8,62	69,09 \pm 8,41
Стаж работы, лет	$M \pm SE$	33,64 \pm 9,29	48,64 \pm 9,29
Доза внешнего облучения, мЗв	Медиана (L–R)	163,82 (90,98–354,93)	189,62 (98,78–381,43)

Примечание: M – среднее арифметическое; SE – стандартная ошибка среднего арифметического; $L-R$ – интерквартильный размах

Материалом для исследования была венозная кровь. Первый забор крови и цитогенетический анализ послужил контролем для исследования. Через 15 лет после первой сдачи крови и оценки частоты ХА у этих же работников повторно был взят биоматериал.

Культивирование образцов цельной венозной крови проводили в стерильных условиях с использованием ламинарного шкафа (Kojari, Финляндия): 16 мл питательной среды RPMI 1640 (ПанЭко, Россия) с предварительной добавкой L-глутамином (ПанЭко, Россия) смешивали с 4 мл крови донора, далее добавляли 4 мл эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, Россия) и 0,4 мл фитогемагглютинаина (ПанЭко, Россия). Затем флаконы с кровью инкубировали при 37 °С в орбитальном шейкере-инкубаторе (Biosan Sia, Латвия) в течение 48 ч. За 1,5 ч до окончания инкубации во флаконы с культурой клеток добавляли 180 мкл колхицина (ПанЭко, Россия) и продолжали культивирование 1,5 ч при 37 °С.

Для получения метафазных пластинок использовали общепринятую схему обработки биологического материала: гипотонизация с помощью 0,5 6 %-го раствора KCl, содержавшего 0,95 % цитрата натрия, фиксация смесью этанола и ледяной уксусной кислоты в объемном соотношении 3:1, раскапывание клеточной суспензии на предметные стекла. Рутинную окраску хромосом проводили красителем Гимза, приготовленным на фосфатном буфере. Хромосомный анализ осуществляли на зашифрованных препаратах с помощью микроскопа Leica DM2500 (Германия) при малом (10×10) и большом (10×100) увеличении. У каждого работника ОИИИ обследовали не менее 300 метафазных пластинок. Анализировали все типы ХА, распознаваемые без карิโอטיפирования. Оценивали цитогенетические нарушения хромосомного типа (парные фрагменты, кольцевые и дицентрические хромосомы), хроматидного типа (одиночные фрагменты), а также количество aberrантных клеток. Количественно результаты выражали в виде частоты aberrантных клеток и всех типов ХА на

100 проанализированных метафазных пластинок. Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США): для каждого типа цитогенетического нарушения вычисляли медиану и квартили, для сравнения количественных показателей между группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время одним из востребованных и хорошо изученных методов для индикации дозы ИИ и оценки степени радиационного воздействия является цитогенетический анализ лимфоцитов крови [10, 11].

Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови являются объективным, высокочувствительным критерием степени радиационного воздействия в раннем и отдаленном периодах после облучения и могут использоваться для биологической индикации ИИ [12]. Анализ частоты ХА в группах исследования представлен в табл. 2.

Таблица 2

Частота хромосомных aberrаций в исследуемых группах
Frequency of chromosomal aberrations in the studied groups

Тип ХА	Частота ХА на 100 клеток, M (L–R)		p -value
	Группа контроля, 2003 г. ($n = 11$)	Группа исследования, 2018 г. ($n = 11$)	
Аберрантные клетки	3,33 (1,66–6,66)	2,32 (0,98–3,25)	0,1396
Хроматидные фрагменты	0,66 (0,33–2,95)	0,33 (0,32–0,66)	0,0452
Хромосомные фрагменты	0,66 (0,65–1,33)	0,65 (0,33–1,62)	0,3246
Кольцевые хромосомы	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,31)	0,7180
Дицентрические хромосомы	0,33 (0,00–1,33)	0,33 (0,32–1,29)	0,6695

Примечание: n – число обследованных в группе; p -value – уровень статистической значимости различий по критерию Манна-Уитни; жирным шрифтом выделено статистически значимое ($p < 0,05$) различие показателей.

Из табл. 2 видно, что отличия между изученными группами выявлены только по частоте хроматидных фрагментов ($p = 0,0452$).

В группе контроля большая часть ХА представлена нарушениями хромосомного типа – 91 % (10 случаев из 11), 82 % – хроматидные фрагменты, 73 % – дицентрические хромосомы и 18 % – кольцевые хромосомы. У 2 работников из группы контроля были выявлены все исследуемые типы ХА.

В группе исследования так же, как в группе контроля ХА представлены преимущественно хромосомного типа (10 случаев из 11) – 91 %, 82 % работников имели хроматидные фрагменты, 27 % – кольцевые хромосомы. Во всех образцах работников группы исследования были выявлены дицентрические хромосомы.

Интересно то, что процентное соотношение хроматидных и хромосомных нарушений в группах оказалось одинаковым, в то время как процент кольцевых хромосом и дицентрических увеличился.

Результаты данного исследования отличаются от описанных в научной литературе. Например, результаты ретроспективного цитогенетического обследования населения Казахстана (528 чел.), подвергнувшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском ядерном по-

лигоне, показали, что в группе лиц, подвергавшихся облучению в дозах 42,0–150,0 сГр, через 16 лет после их формирования регистрировалась наиболее высокая частота ХА [13]. Так, частота дицентрических и кольцевых хромосом, хромосомных (парных) и хроматидных (непарных, одиночных) фрагментов, достоверно превышала показатели контрольной группы. Через 25–46 лет также регистрировалось превышение этих показателей по сравнению с контролем, однако их частота была почти в 2 раза меньше по сравнению с предыдущим периодом. Эти данные позволили констатировать наличие высокого уровня генетической нестабильности среди экспонированного ИИ населения Казахстана [13].

Важной особенностью групп данного исследования, которая определяет выраженность цитогенетических нарушений, было воздействие на работников ОИИИ в ходе выполнения ими своих профессиональных обязанностей ИИ исключительно в малых дозах (не более 0,1 Зв).

Отсутствие различий цитогенетических маркеров радиационного воздействия может быть обусловлено большим интервалом времени, прошедшим после облучения до момента обследования, в течение которого лимфоциты с ХА были элиминированы из крови. Нестабильные ХА имеют тенденцию к элиминации с течением времени после облучения в силу того, что препятствуют нормальному протеканию митоза.

Эффект элиминации ХА хорошо описан в исследовании на культуре клеток в работе Чердиченко О.Г. [14]. По результатам этой работы сделаны выводы, что клетки, несущие избыточное количество спонтанных или индуцированных ХА, в процессе культивирования элиминируются. Для биологической системы это наиболее простой и безопасный путь сохранения своей генетической структуры. Однако происходит не только элиминация структурно поврежденных клеток, несущих различные геномные аномалии, но и активизация нормальных морфогенетических процессов, которые обеспечивают изменения в геноме при выработке адаптивной устойчивости.

Авторы данной работы полагают, что продукты этих генов принимают участие в различных процессах, связанных с адаптацией. Другими словами, изменения структуры генома клетки вызывают изменения ее функционального состояния. Такие процессы как апоптоз, аутофагия, выделение клеткой специфических метаболитов в ответ на мутагенное воздействие малых и больших доз ИИ являются основными функциональными проявлениями воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

Кроме того, в культурах лимфоцитов крови, находящихся в состоянии покоя после острого облучения ИИ и до их стимуляции фитогемагглютинином, обнаруживается меньшая частота клеток с ХА, что свидетельствует о способности культуры к восстановлению с помощью различных механизмов. Т.е. в зависимости не только от дозы радиационного воздействия, но также и от функционального состояния и устойчивости биологической системы в ней возникают различные структурные изменения и преобразования.

Исследование по изучению биологического воздействия малых доз среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС продемонстрировали способность радиационно-индуцированных нарушений сохраняться в течение длительного периода времени после облучения ИИ. Длительно сохраняющийся процесс мутагенеза был обнаружен и среди различных категорий облученных – врачей, моряков атомного подводного

флота, лиц, принимавших участие в ядерных испытаниях, а также у жителей населенных пунктов, как расположенных вблизи Семипалатинского ядерного полигона, так и загрязненных вследствие аварий на предприятиях атомной отрасли и испытаний ядерного оружия [15].

Предполагаем, что на полученные нами результаты влияют различная исходная дозовая нагрузка у работников ОИИИ (величина и мощность дозы, длительность и равномерность воздействия в ходе профессиональной деятельности), существование популяций лимфоцитов с разной продолжительностью жизни (наблюдающееся снижение частоты клеток с ХА происходит за счет лимфоцитов с коротким периодом жизни) и варьирующая индивидуальная радиочувствительность (ИРЧ) работников.

Накопленные научные данные говорят в пользу существующих вариаций индивидуальных особенностей организмов на воздействие ИИ, что также является ограничением для методов биодозиметрии. ИРЧ представляет собой относительную способность биологического объекта определенным образом реагировать на действие ИИ, а также на степень выраженности этой способности [16]. Значительные различия в степени выраженности ИРЧ у разных индивидов можно наблюдать на разных стадиях онтогенеза, при различных физиологических состояниях, а также у людей, проживающих в местах с повышенным или пониженным естественным радиационным фоном [17].

Индивиды с повышенной ИРЧ подвержены генотоксическому действию ИИ и, как следствие, имеют повышенный риск развития радиационно-индуцированной патологии по сравнению с радиорезистентными людьми.

Радиочувствительность организма может быть выявлена как при воздействии малых, так и больших доз ИИ, что косвенно подтверждают данные, полученные в исследовании наших соотечественников [18]. В их работе интерес привлекает то, что при использовании двух цитогенетических методов (окрашивание метафазных хромосом и микроядерный тест) были получены схожие результаты относительно влияния хронического облучения на радиочувствительность Т-лимфоцитов обследованных лиц. В ходе анализа данных было отмечено, что радиочувствительность во всех группах доноров выявлялась при малых дозах (0,007 Гр) и больших (до 2,78 Гр) дозах.

Заключение

Результаты данной работы позволяют дополнить представления о мутационном процессе в соматических клетках лиц, подвергшихся воздействию ИИ в ходе профессиональной деятельности, и свидетельствуют о его генотоксичности. Ретроспективный цитогенетический анализ позволяет верифицировать факт облучения ИИ и определить степень генетических нарушений при использовании ИИ не только в профессиональной деятельности, но и в медицинских целях. Эти данные могут быть использованы для проведения медико-социальной экспертизы, если в ранние сроки после облучения дозиметрическое исследование по тем или иным причинам не проводилось [19]. Биодозиметрическое исследование рекомендуется проводить в ранние сроки после воздействия на организм ИИ, с течением времени точность биодозиметрической оценки дозы ИИ снижается. Наиболее адекватно биодозиметрия, основанная на установлении цитогенетических нарушений, распознаваемых без кариотипирования, позволяет устанавливать воздействие на организм ИИ

в средних и больших дозах. В этой связи для биодозиметрического установления малых доз ИИ следует разрабатывать более чувствительные методы, например, эпигеномную биодозиметрию.

В дальнейшем для полноты ретроспективного анализа и точности результата планируется провести исследование на большей выборке с меньшим временным интервалом между цитогенетическими исследованиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аклев А.В., Крестинина Л.Ю., Варфоломеева Т.А., Остроумова Е.В., Пушкарев С.А., Шалагинов С.А., Худякова О.И., Веремеева Г.А., Возилова А.В., Холл П. Медико-биологические эффекты хронического воздействия ионизирующей радиации на человека // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9, № 2. С. 8–10.
2. Иваницкая М.В., Исаева Л.Н., Ячменев В.А., Говорун А.П., Ликсонов В.И., Потапов В.Н., Чесноков А.В., Щербак С.Б. Распределение уровней загрязнения ¹³⁷Cs поймы реки Теча в поселке Бродокалмак // Проблемы экологии Южного Урала. 1996. № 1. С. 7–18.
3. Аклев А.В., Дегтерева М.О., Крестинина Л.Ю. Радио-эпидемиологические исследования на Урале: итоги и перспективы // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 4. С. 31–44. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-4-31-44.
4. Неронова Е.Г., Алексанин С.С. Оценка цитогенетических показателей у лиц, контактировавших с ионизирующими излучениями // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 1. С. 70–76.
5. Петушкова В.В., Пелевина И.И., Серебряный А.М., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Аклев А.В., Азизова Т.В., Нейфах Е.А., Алещенко А.В., Ганеев И.И., Ктиторова О.В. Некоторые подходы к анализу структуры адаптивного ответа при профессиональном облучении // Радиация и риск. 2020. Т. 29, № 4. С. 97–105. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-97-105.
6. Волков А.Н., Начева Л.В. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Ч. I: История и теоретические основы цитогенетики человека // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6, № 4. С. 142–150. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150.
7. Алексанин С.С., Слозина Н.М., Неронова Е.Г. Чрезвычайные ситуации и геном человек. Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова. Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2010. 84 с.
8. Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Зеренков А.Г., Овчинников А.В., Измествьев К.М., Спасибенко П.В., Богданов И.М., Казанцева С.Б., Семенова Ю.В., Калинин Д.Е., Горина Г.В., Максимов Д.Е., Блинов А.П., Родионова В.И., Брендаков В.Н., Ермолаев Ю.Д., Миронова Е.Б., Борисова Е.Г., Брендаков Р.В., Плаксин М.Б., Некрасов Г.Б., Изосимов А.С., Гагарин А.А. Медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината – база для оценки эффектов хронического облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 5. С. 467–473.
9. Takhaouov R.M., Karpov A.B., Albach E.N., Khalyuzova M.V., Freidin M.B., Litviakov N.V., Sazonov A.E., Isubakova D.S., Bolshakov M.A., Mezheritskiy S.A., Mironova E.B., Semenova J.V., Nekrasov G.B., Izosimov A.S., Gagarin A.A., Brendakov R.V., Maksimov D.E., Ermolaev Y.D. The Bank of Biological Samples Representing Individuals Exposed to Long-Term Ionizing Radiation at Various Doses // Biopreservation and Biobanking. 2015. V. 13, No. 2. P. 72–78. DOI: 10.1089/bio.2014.0035.
10. Снигирева Г.П. Биологическая дозиметрия на основе цитогенетического анализа // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. Т. 1, № 11–1. С. 18.
11. Халкозова М.В., Цыганов М.М., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., Усова Т.В., Литвяков Н.В., Карпов А.Б., Тахауова Л.Р., Тахауов Р.М. Полногеномное ассоциативное исследование связи полиморфных локусов с повышенной частотой хромосомных aberrаций у лиц, подвергавшихся длительному радиационному воздействию // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, № 4. С. 32–40. DOI: 10.12737/article_5d1103efefe893.65968050.
12. Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Ч. III: Числовые аномалии кариотипа человека // Фундаментальная и клиническая медицина. 2022. Т. 7, № 3. С. 85–96. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96.
13. Апсаликов К.Н., Мулдагалиев Т.Ж., Белихина Т.И., Танатова З.А., Кенжина Л.Б. Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. Т. 9, № 1. С. 42–49.
14. Чередищенко О.Г. Стабильные aberrации хромосом при длительном культивировании лимфоцитов и в процессе становления радиоадаптивного ответа // Вестник КазНУ. Серия биологическая. 2011. Т. 1, № 47. С. 49–53.
15. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome Alterations in Cleanup Workers Sampled Years after the Chernobyl accident // Radiat. Res. 2003. V. 160, No. 1. P. 46–51. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:CAICWS]2.0.CO;2.
16. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: Учебное пособие. М.: Высшая школа, 2004. С. 549.
17. Исубакова Д.С., Литвяков Н.В., Цымбал О.С., Усова Т.В., Цыпленкова М.Ю., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов индивидуальной радиочувствительности // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21, № 4. С. 79–87. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-79-87.
18. Возилова А.В., Ахмадуллина Ю.Р. Исследование индивидуальной радиочувствительности у человека на основе оценки частоты хромосомных aberrаций и микроядер в Т-лимфоцитах периферической крови // Генетика. 2019. Т. 55, № 10. С. 1180–1188.
19. Иванова Т.В. Цитогенетические методы исследования: возможности лабораторной диагностики и информативность для врача // Терапевт. 2020. № 5. С. 12–19.

REFERENCES

1. Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Varfolomeeva T.A., Ostroumova E.V., Pushkarev S.A., Shalaginov S.A., Khudyakova O.I., Veremeeva G.A., Vozilova A.V., Hall P. Medico-Biological Effects of Chronic Exposure to Ionizing Radiation on Humans. *Medical Science and Education of the Urals*. 2008;9;2:8–10 (In Russ.).
2. Ivanitskaya M.V., Isayeva L.N., Yachmenev V.A., Govorun A.P., Liksonov V.I., Potapov V.N., Chesnokov A.V., Shcherbak S.B. Distribution of ¹³⁷Cs Pollution Levels in the Floodplain of the Techa River in the Village of Brodokalmak. *Problems of Ecology of the Southern Urals*. 1996;1:7–18 (In Russ.).
3. Akleyev A.V., Degteva M.O., Krestinina L.Yu. Radioepidemiological Studies in the Urals: Outcomes and Future Directions. *Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene*. 2021;14(4):31–44. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-4-31-44 (In Russ.).
4. Neronova E.G., Aleksanin S.S. Evaluation of Cytogenetic Parameters in Persons Who Have Contacted with Ionizing Radiation. *Mediko-Biologicheskkiye i Sotsialno-Psikhologicheskkiye*

- Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2014;1:70–76 (In Russ.).
5. Petushkova V.V., Pelevina I.I., Serebryanny A.M., Kogarko I.N., Kogarko B.S., Akleyev A.V., Azizova T.V., Neifakh E.A., Aleshchenko A.V., Ganeyev I.I., Ktitorova O.V. Some Approaches to the Analysis of the Structure of the Adaptive Response in Occupational Exposure. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2020;29;4:97–105. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-97-105 (In Russ.).
 6. Volkov A.N., Nacheva L.V. Cytogenetic Methods in the Practice of Modern Biomedical Research. Part I: History and Theoretical Foundations of Human Cytogenetics. *Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2021;6;4:142–150. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150 (In Russ.).
 7. Aleksanin S.S., Slozina N.M., Neronova E.G. Emergencies and the Human Genome. Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergency Situations and Elimination of Consequences of Natural Disasters, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine A.M. Nikiforova. St. Petersburg Publ., 2010. 84 p. (In Russ.).
 8. Takhauov R.M., Karpov A.B., Zerenkov A.G., Ovchinnikov A.V., Izmetiev K.M., Spasibenko P.V., et al. Medical and Dosimetric Register of the Personnel of the Siberian Chemical Plant – a Basis for Assessing the Effects of Chronic Exposure. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55;5:467–473 (In Russ.).
 9. Takhauov R.M., Karpov A.B., Albach E.N., Khalyuzova M.V., Freidin M.B., Litviakov N.V., Sazonov A.E., Isubakova D.S., Bolshakov M.A., Mezheritskiy S.A., Mironova E.B., Semenova J.V., Nekrasov G.B., Izosimov A.S., Gagarin A.A., Brendakov R.V., Maksimov D.E., Ermolaev Y.D. The Bank of Biological Samples Representing Individuals Exposed to Long-Term Ionizing Radiation at Various Doses. Biopreservation and Biobanking. 2015;13;2:72–78. DOI: 10.1089/bio.2014.0035.
 10. Snigireva G.P. Biological Dosimetry Based on Cytogenetic Analysis. Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2011;11;1:18 (In Russ.).
 11. Khalyuzova M.V., Tsyganov M.M., Isubakova D.S., Bronnikovskaya E.V., Usova T.V., Litvyakov N.V., Karpov A.B., Takhauova L.R., Takhauov R.M. Genome-Wide Associative Study of the Association of Polymorphic Loci with an Increased Frequency of Chromosomal Aberrations in Individuals Exposed to Prolonged Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;4:32–40. DOI: 10.12737/article_5d1103efefe893.65968050 (In Russ.).
 12. Volkov A.N., Rytenkova O.I. Cytogenetic Methods in the Practice of Modern Biomedical Research. Part III: Numerical Anomalies of the Human Karyotype. *Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7;3:85–96. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96 (In Russ.).
 13. Apsalikhov K.N., Muldagaliev T.Zh., Belikhina T.I., Tanatova Z.A., Kenzhina L.B. Analysis and Retrospective Evaluation of the Results of Cytogenetic Examinations of the Population of Kazakhstan Exposed to Radiation as a Result of Nuclear Weapons Testing at the Semipalatinsk Test Site, and Their Descendants. *Medico-Biological Problems of Life*. 2013;9;1:42–49 (In Russ.).
 14. Cherednichenko O.G. Stable Aberrations of Chromosomes During Long-Term Cultivation of Lymphocytes and in the Process of Formation of a Radioadaptive Response. Bulletin of KazNU. Biological Series. 2011;1;47:49–53 (In Russ.).
 15. Neronova E., Slozina N., Nikiforov A. Chromosome Alterations in Cleanup Workers Sampled Years after the Chernobyl Accident. *Radiat. Res*. 2003;160;1:46–51. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)160[0046:CAICWS]2.0.CO;2.
 16. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiology of Man and Animals. Tutorial. Moscow, Higher school Publ., 2004. 549 p. (In Russ.).
 17. Isubakova D.S., Litvyakov N.V., Tsymbal O.S., Usova T.V., Tsyplenkova M.Yu., Milto I.V., Takhauov R.M. Search for Polymorphic Variants of Candidate genes of Individual Radiosensitivity. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21;4:79–87. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-79-87 (In Russ.).
 18. Vozilova A.V., Akhmadullina Yu.R. The Study of Individual Radiosensitivity in Humans Based on the Assessment of the Frequency of Chromosomal Aberrations and Micronuclei in T-lymphocytes of Peripheral Blood. *Genetika* = Russian Journal of Genetics. 2019;55;10:1180–1188 (In Russ.).
 19. Ivanova T.V. Cytogenetic Research Methods: the Possibilities of Laboratory Diagnostics and Information Content for the Doctor. *Therapist*. 2020; 5:12–19 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, тема НИР «Изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов генов клеточного цикла с частотой хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови работников Сибирского химического комбината».

Участие авторов. Вишневецкая Т.В. – подготовка текста статьи, анализ и интерпретация данных, проведение экспериментов, сбор и анализ литературного материала, разработка концепции и дизайна исследования; Иsubakova Д.С. – разработка концепции и дизайна исследования, осуществление внутреннего аудита; Цыпленкова М.Ю., Цымбал О.С. – проведение экспериментов и статистическая обработка данных; Мильто И.В. – научное редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания; Тахауов Р.М. – разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the state task, the research topic is «Studying the relationship of single-nucleotide polymorphisms of cell cycle genes with the frequency of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of employees of the Siberian Chemical Plant».

Contribution. Vishnevskaya T.V. – preparation of the text of the article, analysis and interpretation of data, conducting experiments, collection and analysis of literary material, development of the concept and design of the study; Isubakova D.S. – development of the concept and design of the study, internal audit; Tsyplenkova M.Yu., Tsymbal O.S. – conducting experiments and statistical data processing; Milto I.V. – scientific editing of the text, verification of critically important intellectual content; Takhauov R.M. – development of the concept and design of the study, approval of the final version of the manuscript.

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

Г.В. Жунтова, Т.В. Азизова, М.В. Банникова

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Галина Вадимовна Жунтова, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО) у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Материал и методы: Исследование включало когорту из 22377 работников реакторов, плутониевого и радиохимического заводов Производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк») 1948–1982 гг. найма. Рассмотрены случаи ПМЗНО (морфологически верифицированные), диагностированные у работников до 31 декабря 2018 г. Представлена структура и сравнительная характеристика синхронных и метасинхронных ПМЗНО.

Результаты: В когорте зарегистрировано 320 случаев морфологически верифицированных ПМЗНО (68,4 % – мужчины и 31,6 % – женщины), из них у 20,0 % работников обнаружено 3 и более злокачественных новообразований (ЗНО). Среди всех случаев ЗНО в когорте ПМЗНО составили 10,5 %. Доля синхронных ПМЗНО – 22,8 % у мужчин и 18,8 % – у женщин. В 36,3 % случаев метасинхронных ПМЗНО опухоли были диагностированы с интервалом более 10 лет. В структуре ПМЗНО преобладали новообразования органов пищеварения, кожи, половых органов (оба пола), а также органов дыхания (мужчины) и молочной железы (женщины). Наиболее частыми гистологическими типами опухолей у работников с ПМЗНО являлись аденокарциномы и базальноклеточные ЗНО (оба пола), а также плоскоклеточные ЗНО (мужчины), протоковые и дольковые ЗНО (женщины).

Между группами работников с синхронными и метасинхронными ПМЗНО обнаружены статистически значимые различия: возраст диагностики синхронного ПМЗНО был старше, чем возраст диагностики первого метасинхронного ЗНО; среди работников с синхронными ПМЗНО была больше доля курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем; а также величина индекса курения. Дозы и продолжительность профессионального облучения работников на дату диагностики синхронных ПМЗНО и первого метасинхронного ЗНО существенно не отличались. По сравнению со всей изучаемой когортой в целом среди работников с ПМЗНО была выше доля лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению в высоких дозах (внешнее гамма-облучение – более 1,0 Зв; внутреннее альфа-облучение – более 1,0 Гр).

Заключение: Получены характеристики ПМЗНО у работников предприятия атомной промышленности в зависимости от нерадикационных факторов и факторов, связанных с профессиональной деятельностью. В дальнейшем планируется оценка влияния профессионального облучения на риск развития ПМЗНО у работников изучаемой когорты с учетом действия нерадиационных факторов.

Ключевые слова: профессиональное хроническое облучение, работники ПО «Маяк», первично-множественные злокачественные новообразования, факторы риска

Для цитирования: Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований у работников, подвергшихся хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 67–72. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-67-72

G.V. Zhuntova, T.V. Azizova, M.V. Bannikova

Multiple Primary Malignant Tumors in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: G.V. Zhuntova, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

Purpose: To characterize multiple primary malignant tumors (MPMTs) in workers occupationally chronically exposed to ionizing radiation.

Material and methods: The study included 22,377 workers employed at reactors, plutonium-production plant and radiochemical plant of the Mayak Production Association (PA) who had been hired in 1948–1982. The study considered cases of MPMTs (verified with the morphological examination) that had been diagnosed in workers before 31 December 2018. The paper describes the structure and provides the comparative characteristics of synchronous and metachronous MPMTs.

Results: 320 cases of MPMTs that were verified with the morphological examination were registered in the cohort: 68.4 % in males and 31.6 % in females. 3 and more malignant tumors were registered in 20 % of workers with MPMTs. MPMTs accounted for 10.5 % of total malignant tumors registered in the cohort. Synchronous MPMTs accounted for 22.8 % in males and for 18.8 % in females. 36.6 % of metachronous MPMTs were diagnosed with an interval of more than 10 years. The structure of MPMTs was dominated by tumors of digestive organs, skin, genital organs (both sexes), respiratory organs (for males), and breast (for females). As for a histological type of tumor, adenocarcinomas and basal-cell carcinomas (both sexes), squamous-cell carcinomas (for males), ductal and lobular tumors (for females) were the most frequent.

Groups of workers with synchronous and metachronous MPMTs demonstrated some significant differences: synchronous MPMTs were diagnosed in later age than the primary metachronous tumor; the numbers of smokers and heavy alcohol drinkers were bigger in the group of workers with synchronous MPMTs, as well as the smoking index. Neither radiation doses nor the duration of occupational exposure at a date of diagnosis of synchronous MPMTs and a primary metachronous tumor were significantly different. Compared to the entire study cohort, the number of workers occupationally exposed at high doses was bigger in workers with MPMTs (above 1.0 Sv for external gamma-ray exposure, and above 1.0 Gy for internal alpha exposure).

Conclusion: MPMTs in workers of the nuclear enterprise were characterized in relation to non-radiation and occupation-related factors. In the future it is planned to assess the impact of the occupational radiation exposure on the risk of MPMTs in workers of the study cohort considering non-radiation factors.

Keywords: occupational chronic exposure to ionizing radiation, Mayak PA workers, multiple primary malignant tumors, risk factors

For citation: Zhuntova GV, Azizova TV, Bannikova MV. Multiple Primary Malignant Tumors in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):67–72. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-67-72

Введение

Мировая статистика свидетельствует о росте заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО) в последние десятилетия, что вызывает особое внимание исследователей к указанной проблеме [1, 2]. Повышение заболеваемости ПМЗНО объясняют увеличением продолжительности жизни населения, в том числе за счет снижения смертности от рака. Улучшение прогноза у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) связано с развитием новых методов ранней диагностики и лечения этой патологии.

Показано, что повышенный риск ПМЗНО может быть обусловлен специфическим лечением первой опухоли (лучевая, химио-, гормонотерапия), генетической предрасположенностью, особенностями иммунного и гормонального статуса, образом жизни (курение, алкоголь, питание, физическая активность и др.) и влиянием окружающей среды [3]. Увеличение риска ПМЗНО обнаружено среди лиц, подвергшихся острому гамма-нейтронному облучению в результате атомных бомбардировок в Японии [4, 5].

В ряде исследований у работников атомной промышленности и, в частности, у персонала первенца отечественной атомной индустрии Производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк») выявлено увеличение риска злокачественных новообразований (ЗНО) отдельных локализаций, обусловленное воздействием ионизирующего излучения [6–8]. Однако вопрос о наличии причинной связи между профессиональным хроническим облучением и возникновением ПМЗНО по-прежнему остается открытым.

Цель исследования – характеристика случаев ПМЗНО у работников предприятия атомной промышленности, подвергавшихся профессиональному хроническому облучению.

Материал и методы

Исследование выполнено в когорте работников реакторов, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк», нанятых на предприятие в 1948–1982 гг. Информация о заболеваемости работников, нерадиационных факторах и дозах профессионального облучения получена из базы данных «Клиника». Подробное описание изучаемой когорты и базы данных «Клиника» представлено ранее [9].

Численность изучаемой когорты составила 22377 чел., доля женщин – 25 %. Работники подвергались общему внешнему гамма-облучению, а часть из них – также внутреннему облучению от инкорпорированного плутония-239, поступившего в организм ингаляционным путем.

В рамках настоящего исследования идентифицированы случаи ПМЗНО, диагностированные у работников

изучаемой когорты до 31 декабря 2018 г. и соответствующие критериям, рекомендованным Международным агентством по изучению рака [10]: для каждого ЗНО, возникшего у работника, имелось гистологическое подтверждение диагноза, каждая опухоль была топографически обособлена и не являлась результатом распространения или метастазирования другого опухолевого процесса. Случаи ПМЗНО относили к синхронным, если отдельные новообразования были диагностированы с интервалом менее 6 месяцев, а при большем временном разрыве между датами диагноза – к метакронным. Среди метакронных ПМЗНО отдельно рассматривались первые и последующие по времени возникновения новообразования (далее соответственно «первые ЗНО» и «последующие ЗНО»).

Выполнено сравнение отношения к курению, употреблению алкоголя, а также доз профессионального облучения работников на дату установления диагноза синхронных ПМЗНО и первых метакронных ЗНО. Использованы данные по индивидуальным поглощенным дозам равномерного гамма-излучения на глубине 10 мм в точке ношения дозиметра – амбиентный эквивалент дозы $H_p(10)$ (далее «доза внешнего гамма-облучения»), а также поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения, рассчитанные на основании измерений активности плутония в суточных порциях мочи (далее «доза внутреннего альфа-облучения») в соответствии с «Дозиметрической системой работников ПО «Маяк» 2013» [11].

Представлены частоты для качественных показателей, среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$), медиана (Me), 25-ый и 75-ый процентиля (Q_{25} ; Q_{75}) – для количественных показателей. Для оценки статистической значимости разницы средних величин использовали t -критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерий Манна–Уитни (при отклонении распределения от нормального) [12]. Процентное выражение ряда сравнивали с помощью критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$. В таблицах и на рисунках справочно приведены соответствующие показатели для всей изучаемой когорты в целом.

Результаты и обсуждение

По состоянию на 31 декабря 2018 г. у 320 работников изучаемой когорты были зарегистрированы ПМЗНО, отвечающие перечисленным выше критериям, в том числе 219 (68,4 %) случаев у мужчин и 101 (31,6 %) случай у женщин. По числу диагностированных опухолей заболевшие ПМЗНО распределялись следующим образом: 2 ЗНО – 80,0 % работников; 3 ЗНО – 11,6 % работников; 4 и более ЗНО – 8,4 % работников.

Среди работников изучаемой когорты с установленным диагнозом злокачественной опухоли (3049 чел.) случаи ПМЗНО составили 10,5 %. Синхронными явля-

Таблица 1

Структура ПМЗНО у работников изучаемой когорты
The structure of MPMTs in workers of the study cohort

Структура	Мужчины			Женщины		
	Синхронные ЗНО n = 100	Метахронные ЗНО		Синхронные ЗНО n = 38	Метахронные ЗНО	
		Первое ЗНО n = 169	Последующие ЗНО n = 226		Первое ЗНО n = 82	Последующие ЗНО n = 108
Локализация:						
Органы пищеварения	37 (37,0 %)	29 (17,2 %)	46 (20,3 %)	9 (23,7 %)	8 (9,8 %)	21 (19,4 %)
Органы дыхания	18 (18,0 %)	26 (15,4 %)	28 (12,4 %)	3 (7,9 %)	3 (3,7 %)	4 (3,7 %)
Кожа	20 (20,0 %)	69 (40,8 %)	87 (38,6 %)	5 (13,2 %)	27 (32,9 %)	47 (43,5 %)
Молочная железа	–	–	–	3 (7,9 %)	19 (23,2 %)	14 (13,0 %)
Половые органы	12 (12,0 %)	8 (4,7 %)	28 (12,4 %)	16 (42,1 %)	10 (12,2 %)	11 (10,2 %)
Мочевые пути	7 (7,0 %)	11 (6,5 %)	20 (8,8 %)	–	4 (4,8 %)	6 (5,6 %)
Прочие	6 (6,0 %)	26 (15,4 %)	17 (7,5 %)	2 (5,2 %)	11 (13,4 %)	5 (4,6 %)
Морфология:						
Плоскоклеточные ЗНО	13 (13,0 %)	25 (14,8 %)	28 (12,4 %)	2 (5,3 %)	9 (11,0 %)	9 (8,3 %)
Базальноклеточные ЗНО	17 (17,0 %)	56 (33,1 %)	74 (32,7 %)	3 (7,9 %)	20 (24,4 %)	36 (33,3 %)
Аденокарциномы	45 (45,0 %)	39 (23,1 %)	69 (30,7 %)	12 (31,6 %)	21 (25,6 %)	25 (23,1 %)
Кистозные, муцинозные и серозные ЗНО	7 (7,0 %)	13 (7,7 %)	10 (4,4 %)	6 (15,8 %)	2 (2,4 %)	4 (3,7 %)
Протоковые и дольковые ЗНО	1 (1,0 %)	1 (0,6 %)	3 (1,3 %)	2 (5,3 %)	17 (20,7 %)	12 (11,1 %)
Меланома	–	5 (3,0 %)	6 (2,7 %)	2 (5,3 %)	4 (4,9 %)	6 (5,7 %)
Прочие	17 (17,0 %)	30 (17,7 %)	36 (15,8 %)	11 (28,8 %)	9 (11,0 %)	16 (14,8 %)

лись 22,8 % всех случаев ПМЗНО у мужчин и 18,8% у женщин. В России в 2018 г. на долю ПМЗНО приходилось 8,8 % от впервые выявленных ЗНО, к синхронным относилось 26,7 % зарегистрированных ПМЗНО [13]. Между отдельными эпидемиологическими исследованиями отмечается значительная вариабельность в частоте ПМЗНО (2–17 % среди впервые диагностированных злокачественных опухолей), которая может быть обусловлена несколькими причинами, в том числе различиями в критериях определения ПМЗНО, продолжительности и качестве медицинского наблюдения за пациентом после диагностики первой опухоли [2].

В изучаемой когорте в структуре ПМЗНО у мужчин 1–2 место занимали ЗНО органов пищеварения и кожи (включая меланому), за ними следовали ЗНО органов дыхания, половых органов и мочевыделительных путей (табл. 1). У женщин в структуре синхронных ПМЗНО лидировали ЗНО половых органов, а среди метахронных ПМЗНО – опухоли кожи. Частыми локализациями ЗНО у женщин являлись также органы пищеварения, молочная железа и половые органы

У работников изучаемой когорты с ПМЗНО наиболее частыми гистологическими типами опухолей являлись аденокарциномы (30,9 % всех ЗНО у мужчин и 25,4 % ЗНО у женщин) и базальноклеточные ЗНО (29,7 % новообразований у мужчин и 25,9 % – у женщин), а также плоскоклеточные ЗНО у мужчин (13,3 % новообразований) и протоковые и дольковые ЗНО у женщин (15,8 % новообразований) (табл. 1). В структуре синхронных ПМЗНО лидировали аденокарциномы, а среди метахронных ПМЗНО преобладали базальноклеточные ЗНО.

Между группами синхронных и метахронных ПМЗНО в изучаемой когорте не обнаружено статистически значимых различий по полу, однако доля женщин была несколько выше среди работников, заболевших метахронными ПМЗНО (табл. 2). Средний возраст установления диагноза был статистически значимо старше в группе с синхронными ПМЗНО по сравнению с возрастом диагностики первого метахронного ЗНО (табл. 2). В возрасте старше 60 лет выявлены 71,0 % синхронных ПМЗНО, а также 59 % первых и 88,0 % вторых по вре-

мени возникновения опухолей у работников с метахронными ПМЗНО. Диагнозы первого и второго метахронных ЗНО установлены со следующими интервалами: от 6 мес. до 1 года – 6 % случаев, 1–5 лет – 32 % случаев, 5–10 лет – 26 % случаев, 10–20 лет – 26 % случаев, 20 лет – 10,3 % случаев.

Согласно статистике раковых регистров Швейцарии 52 % пациентов с метахронными ПМЗНО на дату диагностики первой опухоли находились в возрасте старше 65 лет, а на дату диагностики второго новообразования к этой возрастной категории относились 76,5 % пациентов [14]. Интервал между диагнозами первого и второго ЗНО у 43,3 % пациентов был менее 5 лет, у 37,1 % составлял 5–10 лет и у 27,1 % пациентов превышал 10 лет.

Данные литературы свидетельствуют о том, что риск и сроки развития второго ЗНО зависят от локализации, стадии и особенностей терапии первого ЗНО, возраста пациента и других модифицирующих факторов. При раке кишечника риск развития второго ЗНО в течение ближайших 10 лет составляет около 20 %, при раке легкого – 5,6–21 %, при раке молочной железы около – 16 % [2, 15, 16]. Показано, что солидные ЗНО, индуцированные лучевой или химиотерапией первого ЗНО, имеют латентный период более 10 лет, в то время как лейкозы могут развиваться спустя 5–10 лет после проведенного лечения [1, 16].

В изучаемой когорте обнаружены статистически значимые различия в отношении работников с синхронными и метахронными ЗНО к курению и употреблению алкоголя: в группе синхронных ПМЗНО была больше доля курящих и злоупотребляющих алкоголем, а также наиболее высокий ИК (табл. 2). После диагностики первой опухоли только 1,2 % работников с метахронными ПМЗНО отказались от курения, а доля злоупотребляющих алкоголем увеличилась на 1,2 %.

Курение является доказанным фактором риска рака, и увеличивает вероятность развития второго ЗНО у онкологических больных на 59 % по сравнению с теми, кто никогда не курил [6]. У курильщиков, независимо от локализации первого ЗНО, наиболее высоким является риск развития второго ЗНО полости рта, глотки, пище-

Таблица 2

Характеристика случаев ПМЗНО у работников изучаемой когорты
 Characteristics of MPMT cases in workers of the study cohort

Фактор	Синхронные ПМЗНО	Метахронные ПМЗНО		Вся когорта на 31.12.2018 (справочно)	<i>p</i> *
Пол:					
Мужчины	50 (72,4 %)	169 (67,3 %)		16688 (74,6 %)	0,417
Женщины	19 (27,6 %)	82 (32,7 %)		5689 (25,4 %)	
Возраст на дату диагноза (конец периода наблюдения), годы:					
<i>M±m</i>	66,2±1,3	62,3±0,7	71,8±0,6	59,4±0,1	0,039
<i>Me</i>	65	64	73	63	
<i>Q25–75</i>	58–75	53–71	66–78	48–74	
Статус курения, %:					
Не курили	24 (34,8 %)	109 (43,4 %)	109 (43,4 %)	8651 (40,9 %)	0,0003
Прекратили курение	14 (20,3 %)	74 (29,5 %)	77 (30,7 %)	3081 (14,6 %)	
Курили	31 (44,9 %)	68 (27,1 %)	65 (25,9 %)	9400 (44,5 %)	
Индекс курения, пачка×годы:					
<i>M±m</i>	40,9±2,85	31,05±1,51	34,98±1,71	32,09±0,22	0,015
<i>Me</i>	40	28,75	33	28,8	
<i>Q25–75</i>	27–55	17,15–43,75	18,4–50	14,4–46,45	
Употребление алкоголя:					
Редко	19 (27,5 %)	67 (26,7 %)	67 (26,7 %)	5729 (28,1 %)	0,0005
Умеренно	26 (37,7%)	135 (53,8 %)	132 (52,6 %)	10114 (49,5 %)	
Злоупотребляли	24 (34,8%)	49 (19,5 %)	52 (20,7 %)	4571 (22,4 %)	
Завод:					
Реакторы	16 (23,2 %)	60 (23,9 %)		5364 (24,0 %)	0,438
Радиохимический	34 (49,3 %)	109 (43,4 %)		9216 (41,2 %)	
Плутониевый	19 (27,5 %)	82 (32,7 %)		7794 (34,8 %)	
Возраст найма, годы:					
<i>M±m</i>	24,6±0,8	25,7±0,5		24,9±0,1	0,211
<i>Me</i>	22	24		23	
<i>Q25–75</i>	19–28	20–30		19–28	
Период найма на ПО «Маяк», годы:					
1948–1960	50 (72,5 %)	183 (72,9%)		14161 (63,3 %)	0,941
1961–1982	19 (27,5 %)	68 (27,1%)		8213 (36,7 %)	
Продолжительность облучения, годы:					
<i>M±m</i>	22,6±1,5	21,0±0,8	22,5±0,8	14,8±0,08	0,328
<i>Me</i>	22	21	23	10	
<i>Q25–75</i>	13–33	12–30	13–31	424	

Примечание: * – различия между синхронными и первыми метахронными ЗНО

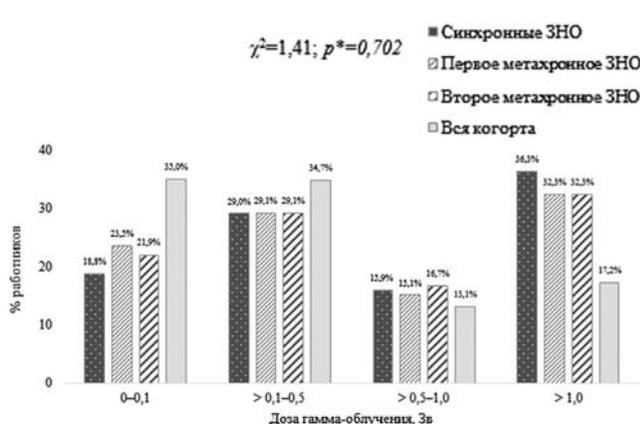


Рис. 1. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной дозы общего внешнего гамма-облучения

Fig. 1. Distribution of workers of the study cohort by the total dose of gamma rays from external exposure

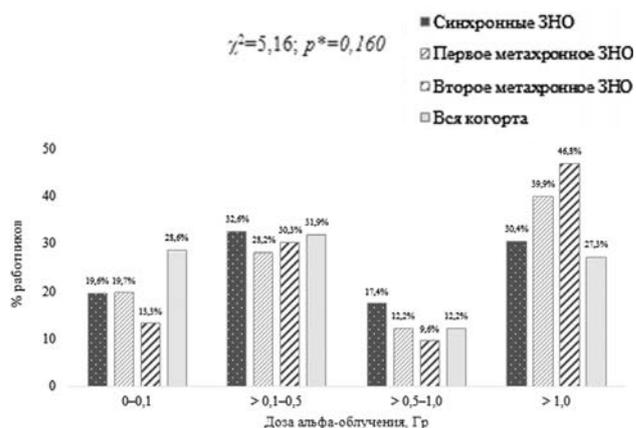


Рис. 2. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-облучения

Fig. 2. Distribution of workers of the study cohort by the total liver absorbed alpha-particle dose from internal exposure

Таблица 3

Возраст и причины смерти работников с ПМЗНО
Age at death and causes of death registered for workers with MPMTs

Показатель	Синхронные ПМЗНО	Метахронные ПМЗНО	Вся когорта на 31.12.2018 (справочно)	<i>p</i> *
Число (%) умерших на 31.12.2018 г.	62 (89,9 %)	188 (74,9 %)	14374 (63,7 %)	0,008
Возраст на дату смерти, годы:				
<i>M±m</i>	67,9±1,4	74,7±0,8	65,1±0,56	0,0000
<i>Me</i>	65	77	66	
<i>Q25–75</i>	59–78	67,5–82	56–75	
Причина смерти, число работников (%):				
Новообразования	51 (82,3 %)	142 (75,5 %)	3375 (23,5 %)	0,009**
Болезни системы кровообращения	8 (12,9 %)	34 (18,1 %)	6439 (44,8 %)	
Прочее	3 (4,8 %)	12 (6,4 %)	4560 (31,7 %)	

Примечание: * – различия между синхронными и первыми метахронными ЗНО; ** – сравнение доли смертей от ЗНО и всех остальных причин смерти

вода, желудка, легких, лимфатической и кроветворной ткани [17].

В ряде исследований продемонстрирована роль алкоголя в развитии ПМЗНО. Установлено, что чрезмерное употребление алкогольных напитков приблизительно в 2 раза повышает риск второго ЗНО (преимущественно ЗНО верхних отделов пищеварительного тракта), обнаружена зависимость величины риска от дозы алкоголя [18]. Анализ данных популяционных регистров рака во Франции свидетельствовал о том, что важную роль в заболеваемости ПМЗНО играет высокий уровень табакокурения и потребления алкоголя в этой стране [19].

В изучаемой когорте не выявлено статистически значимых различий между группами синхронных и метахронных ПМЗНО в возрасте и периоде найма на ПО «Маяк», а также в распределении работников по заводам (табл. 2). Кроме того, существенно не различались продолжительность и дозы профессионального внешнего гамма- и альфа-облучения на дату диагностики синхронных и первых метахронных ЗНО (табл. 2, рис. 1 и 2). Следует отметить, что у 27,1 % работников с метахронными ПМЗНО проводилось специфическое лечение первой опухоли, в том числе: лучевая терапия – 44 (17,5 %) работников; химиотерапия – 12 (4,8 %) работников; сочетание лучевой и химио-/гормонотерапии – 12 (4,8 %) работников.

Среди заболевших ПМЗНО была выше, чем в изучаемой когорте в целом, доля работников, нанятых на ПО «Маяк» в период до 1960 г., когда персонал подвергался наибольшему радиационному воздействию (табл. 2) [11], а также доля работников, подвергшихся общему внешнему гамма-облучению в дозах более 1,0 Зв и внутреннему альфа-облучению в дозах более 1,0 Гр (рис. 1 и 2). Оценка статистической значимости указанных различий не проводилась ввиду большой разницы в численности сравниваемых групп.

По состоянию на 31.12.2018 г. умерли 89,9 % работников с синхронными ПМЗНО и 74,9 % работников с метахронными ПМЗНО (табл. 3). Возраст на дату смер-

ти у работников с метахронными ЗНО был старше, чем у работников с синхронными ПМЗНО (табл. 3), а доля смертей от новообразований – выше в группе синхронных ПМЗНО. Перечисленные различия являлись статистически значимыми.

Ранее было показано, что у работников ПО «Маяк» заболевших раком, риск второго ЗНО повышен в 4 раза по сравнению с теми, кто не имел онкологической патологии [20]. Авторами был рассмотрен период до 31.12.2008 г. В рамках настоящего исследования период наблюдения за когортой расширен на 10 лет, все рассмотренные случаи ПМЗНО имели морфологическое подтверждение диагноза, расширен спектр анализируемых нерадиационных факторов.

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что в когорте работников реакторов, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма по состоянию на 31.12.2018 г. среди морфологически верифицированных ЗНО доля ПМЗНО составила около 10 %. Обнаружены статистически значимые различия между синхронными и метахронными ПМЗНО в возрасте на дату установления диагноза, в отношении работников к курению, употреблению алкоголя и причинах смерти. Различий в дозах и продолжительности профессионального облучения, а также в других характеристиках профессиональной деятельности у работников с синхронными и метахронными ПМЗНО не установлено. По сравнению со всей изучаемой когортой в целом среди работников с ПМЗНО была выше доля лиц, подвергшихся профессиональному внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению в дозах выше 1,0 Гр и нанятых на ПО «Маяк» в период становления производства (до 1960 г.). В дальнейшем планируется оценка влияния хронического профессионального облучения и нерадиационных факторов на риск заболеваемости ПМЗНО у работников ПО «Маяк».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Copur M.S., Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. *Oncology (Williston Park)*. 2019;33;7:629384.
- Vogt A., Schmid S., Heinemann K., Frick H., Herrmann C., Cerny T., Omlin A. Multiple Primary Tumours: Challenges and Approaches, a Review. *ESMO Open*. 2017;2;2:e000172.
- Demoor-Goldschmidt C., de Vathaire F. Review of Risk Factors of Secondary Cancers among Cancer Survivors. *Br. J. Radiol.* 2019;92;1093:20180390.
- Li C.I., Nishi N., McDougall J.A., Semmens E.O., Sugiyama H., Soda M., Sakata R., Hayashi M., Kasagi F., Suyama A., Mabuchi K., Davis S., Kodama K., Kopecky K.J. Relationship between Radiation Exposure and Risk of Second Primary Cancers among Atomic Bomb Survivors. *Cancer Res.* 2010;70;18:7187-198.
- Nakashima M., Kondo H., Miura S., Soda M., Hayashi T., Matsuo T., Yamashita S., Sekine I. Incidence of Multiple Primary

- Cancers in Nagasaki Atomic Bomb Survivors: Association with Radiation Exposure. *Cancer Sci.* 2008;99;1:87-92.
6. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Leuraud K., Laurier D., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Site-Specific Solid Cancer Mortality after Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology.* 2018;29;1:31-40.
 7. Gillies M., Kuznetsova I., Sokolnikov M., Haylock R., O'Hagan J., Tsareva Y., Labutina E. Lung Cancer Risk from Plutonium: A Pooled Analysis of the Mayak and Sellafield Worker Cohorts. *Radiat Res.* 2017;188;6:645-660.
 8. Sokolnikov M., Preston D., Stram D.O. Mortality from Solid Cancers other than Lung, Liver, and Bone in Relation to External Dose among Plutonium and Non-Plutonium Workers in the Mayak Worker Cohort. *Radiat Environ Biophys.* 2017;56;1:121-125.
 9. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semnikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. The «Clinic» Medical-Dosimetric Database of Mayak Production Association Workers: Structure, Characteristics and Prospects Of Utilization. *Health Phys.* 2008;94;5:449-458.
 10. Working Group Report. International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-0 Third Edition). *Eur. J. Cancer Prev.* 2005;14;4:307-308.
 11. Birchall A., Vostrotin V., Puncher M., Efimov A., Dorrian M.D., Sokolova A., Napier B., Suslova K., Miller S., Zhdanov A., Strom D.J., Scherpelz R., Schadilov A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for Internally Deposited Plutonium: an Overview. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2017;176;1-2:10-31.
 12. Zar J.H. *Biostatistical Analysis.* New Jersey, Prentice Hall, 1999. 663 p.
 13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2018 Godu (Zabolevaemost' i Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2019. 250 p. (In Russ.)].
 14. Feller A., Matthes K.L., Bordonni A., Bouchardy C., Bulliard J.L., Herrmann C., Konzelmann I., Maspoli M., Mousavi M., Rohrmann S., Staehelin K., Arndt V.; NICER Working Group. The Relative Risk of Second Primary Cancers in Switzerland: a Population-Based Retrospective Cohort Study. *BMC Cancer.* 2020;21;20;1:51. doi: 10.1186/s12885-019-6452-0.
 15. Hawkins M., Bhatia S., Henderson T.O., Nathan P.C., Yan A., Teepen J.C., Morton L.M. Subsequent Primary Neoplasms: Risks, Risk Factors, Surveillance, and Future Research. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2020;67;6:1135-1154. doi: 10.1016/j.pcl.2020.07.006.
 16. Demoor-Goldschmidt C., Supiot S., Mahé M.A., Oberlin O., Allodji R., Haddy N., Helfre S., Vigneron C., Brillaud-Meflah V., Bernier V., Laprie A., Ducassou A., Claude L., Diallo I., de Vathaire F. Clinical and Histological Features of Second Breast Cancers Following Radiotherapy for Childhood and Young Adult Malignancy. *B. J. Radiol.* 2018;91;1086:20170824. doi: 10.1259/bjr.20170824.
 17. Adjei Boakye E., Wang M., Sharma A., Jenkins W.D. Risk of Second Primary Cancers in Individuals Diagnosed with Index Smoking- And Non-Smoking- Related Cancers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2020;146;7:1765-1779. doi: 10.1007/s00432-020-03232-8.
 18. Druesne-Pecollo N., Keita Y., Touvier M., et al. Alcohol Drinking and Second Primary Cancer Risk in Patients with Upper Aerodigestive Tract Cancers: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23;2:324-331.
 19. Jégu J., Colonna M., Daubisse-Marliac L., Trétarre B., Ganry O., Guizard A.V., Bara S., Troussard X., Bouvier V., Woronoff A.S., Velten M. The Effect of Patient Characteristics on Second Primary Cancer Risk in France. *BMC Cancer.* 2014;14:94. doi: 10.1186/1471-2407-14-94.
 20. Осипов М.В., Сокольников М.Э. Предшествующее злокачественное новообразование как фактор риска второго рака в когорте работников предприятия ядерно-промышленного комплекса // Российский онкологический журнал. 2016. Т.21, № 4. С. 190-94. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194. [Osipov M.V., Sokolnikov M.E. Prior Malignant Neoplasms as a Risk Factor for the Second Cancer in a Cohort of Employees of Enterprises of the Nuclear Industrial Complex. *Rossiyskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Oncology. 2016;21;4:190-194. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России по государственному контракту № 27.501.21.2 от 11 июня 2021 г. «Модернизация высокотехнологичных методов, направленных на выявление медицинских последствий радиационных воздействий на персонал ПО «Маяк» и население Уральского региона».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. This study was carried out with the support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia under state contract No. 27.501.21.2 dated June 11, 2021. «Modernization of high-tech methods aimed at identifying the medical effects of radiation exposure on the personnel of the Mayak software and the population of the Ural region.»

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

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

Д.Е. Калинин^{1,2}, И.В. Мильто^{1,2}, А.Р. Тахауов¹, Л.Р. Тахауова^{1,2},
Ю.А. Самойлова³, Г.В. Горина¹, О.В. Литвинова¹, Р.М. Тахауов^{1,2}

КОГОРТА СУБЛИМАТНОГО ПРОИЗВОДСТВА СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА (ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

¹ Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

³ Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Северск

Контактное лицо: Дмитрий Евгеньевич Калинин, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru, kalinkin750@gmail.com

РЕФЕРАТ

Введение: Уран, являющийся сырьевой основой атомной отрасли, способен вызывать неблагоприятные медико-биологические последствия у работников, контактирующих в процессе профессиональной деятельности с его соединениями. Для исследования данного эффекта и детального изучения медико-биологических последствий воздействия соединений урана на организм персонала объектов использования атомной энергии необходимо сформировать когорту лиц, занятых в работах с соединениями урана. Одним из ключевых элементов технологии преобразования урана, осуществляемого в рамках сублиматного производства, является получение сырьевого гексафторида урана для последующего изотопного обогащения.

Цель: Сформировать и охарактеризовать когорту сублиматного производства персонала Сибирского химического комбината, задействованного в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг.

Материал и методы: Источником информации служил региональный медико-дозиметрический регистр, содержащий информацию относительно всех действующих и бывших работников Сибирского химического комбината (около 65 тыс. чел.) с момента основания предприятия по настоящее время.

Результаты: Сформирована и описана когорта работников сублиматного производства Сибирского химического комбината, задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг. Численность когорты составляет 577 человек (475 мужчин и 102 женщины). Медико-биологическая информация и дозиметрические сведения о работниках, включённых в когорту, внесены в созданную базу данных персонала Сибирского химического комбината, задействованного в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг.

Заключение: Сформированная когорта позволит проводить эпидемиологические исследования по оценке заболеваемости и смертности персонала вследствие злокачественных новообразований, а также делать научно обоснованные выводы относительно роли соединений урана в возникновении и смертности вследствие злокачественных новообразований.

Ключевые слова: соединения урана, персонал сублиматного производства, формирование когорты, эпидемиология

Для цитирования: Калинин Д.Е., Мильто И.В., Тахауов А.Р., Тахауова Л.Р., Самойлова Ю.А., Горина Г.В., Литвинова О.В., Тахауов Р.М. Когорта сублиматного производства Сибирского химического комбината (дозиметрическая характеристика) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 73–76. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-73-76

Dmitry E. Kalinkin^{1,2}, Ivan V. Milto^{1,2}, Anas R. Takhauov¹, Lilia R. Takhauova^{1,2},
Yulia A. Samoilova³, Galina V. Gorina¹, Olesya V. Litvinova¹, Ravil M. Takhauov^{1,2}

The Sublimate Production Cohort of the Siberian Chemical Plant (Dosimetric Characteristics)

¹ Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

Contact person: Dmitry E. Kalinkin, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru, kalinkin750@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Uranium, which is the raw material basis of the nuclear industry, is capable of causing adverse medical and biological consequences for workers who come into contact with its compounds in the course of their professional activities. In order to study this effect and to study in detail the biomedical consequences of the effects of uranium compounds on the body of personnel of nuclear power facilities, it is necessary to form a cohort of persons engaged in work with uranium compounds. One of the key elements of the uranium conversion technology carried out within the framework of sublimation production is the production of raw uranium hexafluoride for subsequent isotopic enrichment.

Purpose: To form and characterize a cohort of sublimation production of the personnel of the Siberian Chemical Plant involved in work with uranium compounds in the period 1953–2000.

Material and methods: The source of information was the regional medical dosimetric register of Seversk Biophysical Research Center, containing information on all current and former employees of the Siberian Chemical Plant (about 65,000 people) from the moment of the company's foundation to the present.

Results: A cohort of Siberian Chemical Plant workers involved in work with uranium compounds in the period 1953–2000 has been formed and described. The cohort consists of 577 people (475 men and 102 women). Biomedical information and dosimetric information about the employees included in the cohort are included in the created database of the personnel of the Siberian Chemical Plant involved in working with uranium compounds in the period 1953–2000.

Conclusion: The formed cohort and database will allow conducting epidemiological studies to assess the morbidity and mortality of personnel due to malignant neoplasms, as well as making scientifically sound conclusions about the role of uranium compounds in the occurrence and mortality due to malignant neoplasms.

Keywords: uranium compounds, personnel of radiation hazardous production, cohort formation, epidemiology

For citation: Kalinkin DE, Milto IV, Takhauov AR, Takhauova LR, Samoilova YA, Gorina GV, Litvinova OV, Takhauov RM. The Sublimate Production Cohort of the Siberian Chemical Plant (Dosimetric Characteristics). *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(1):73–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-73-76

Введение

Уран – ключевой химический элемент, являющийся сырьевой основой ядерной энергетики. Учитывая его широкое использование и одно из главных свойств – радиотоксичность, изучение биологических свойств урана служит предметом постоянного научного интереса в отношении его способности вызывать развитие злокачественных новообразований (ЗНО) у работников, прямо или опосредованно с ним контактирующих.

Работа предприятий ядерного энергетического комплекса основана на использовании уранового сырья.

Так, Surdyk S. et al обнаружили 2 601 работ, посвящённых означенной проблеме. В 30 научных исследованиях сообщается о положительной корреляции между воздействием соединений урана и неблагоприятными последствиями для здоровья человека [1].

В Публикации № 150 Международной комиссии по радиационной защите (2020 г.) представлены результаты эпидемиологических исследований риска развития ЗНО в результате воздействия на организм соединений урана. Эпидемиологические исследования риска развития ЗНО, связанного с воздействием соединений урана, были проведены среди групп европейских и североамериканских рабочих, занятых в ядерном топливном цикле. Текущие результаты не позволили получить надёжные модели доза–риск для урана, и для будущих исследований рекомендовано продолжать работу в направлении оценки доз, связанных с хроническим профессиональным облучением персонала соединениями урана [2].

Tomasek L. обобщил результаты исследования в когорте работников, занимающихся добычей урана, в частности, онкологические риски при низком уровне воздействия и модели риска с модифицирующим эффектом степени воздействия, возраста и времени после воздействия, которые используются для расчёта пожизненных рисков. Автор показал, что избыточные относительные риски, возникающие из-за низких экспозиций, до 10 раз превышают грубые коэффициенты риска [3].

Радон, образующийся в результате естественного распада урана, является второй по значимости причиной рака лёгкого в развитых странах [4, 5].

В большинстве исследований, посвящённых изучению повреждения ДНК у работников уранодобывающих шахт, наблюдалось значительно более высокое её повреждение по сравнению с группами, не подвергавшимися воздействию [6].

Golden A.P. et al опубликовали результаты исследования когорты более чем из 12 400 рабочих (включая 1 300 женщин), занятых в работе с соединениями урана. В когорте было выявлено 560 смертей от рака лёгкого, 503 случая неопухолевых респираторных заболеваний, 67 случаев заболеваний почек, 1 596 случаев ишемической болезни сердца и 101 случай деменции и болезни Альцгеймера. Средние кумулятивные дозы составили 45 мЗв для облучения всего тела внешним ионизирующим излучением и 172 мГр для лёгких от продуктов распада радона. Однако только в отношении деменции и болезни Альцгеймера у мужчин были выявлены ста-

статически значимые риски (1,29; 95 % доверительный интервал: 1,04; 1,54) [7].

Согласно результатам исследования, опубликованном Semenova Y. et al, наиболее значимая положительная зависимость доза–реакция обнаружена между профессиональным воздействием соединений урана и раком лёгкого. Кроме того, был обнаружен повышенный, но не статистически значимый риск смерти вследствие рака печени, желудка и почек у шахтёров уранодобывающих предприятий [8].

Статистически значимое повышение риска возникновения рака лёгкого у работников урановых производств в своих публикациях отмечают Richardson D.B. et al [9] и Rage E. et al [10].

Таким образом, несмотря на большое количество публикаций, требуется продолжение исследований, направленных на изучение роли соединений урана в развитии ЗНО у работников объектов использования атомной энергии. Для выполнения исследования необходимо сформировать когорту лиц, занятых в работах с соединениями урана.

Означенная когорта должна быть сформирована из работников крупного предприятия атомной отрасли, на котором осуществляются работы с соединениями урана. На предприятии должны отсутствовать аварийные ситуации, приводящие к сверхнормативному облучению персонала. Данному требованию соответствует Сибирский химический комбинат (СХК) – один из крупнейших в мире комплекс предприятий атомной отрасли.

Персонал СХК трудится на предприятиях основного производства – реакторном (РП), радиохимическом (РХП), разделительном (РдП), сублиматном (СП), плутониевом (ПП), и вспомогательного производства СХК – ремонтно-механическом заводе и теплоэлектроцентрали. Работники основных производств составляют 52,6 % всего персонала СХК. Соотношение мужчин и женщин на основном и вспомогательном производствах составляет 3,9:1 и 2,2:1 соответственно.

На различных производствах СХК доли работников, контролируемых по внешнему облучению (γ -излучение), различаются с учётом специфики производственного процесса, а также используемых технологий и оборудования. На РП и РХП более 70 % работников имеют данные индивидуальной дозиметрии, в то время как на ПП и РдП доля работников, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле, составляет около 41 %.

Подлежащее большинство работников, подвергавшихся воздействию внешнего облучения (γ -излучения), имеют среднюю дозу внешнего облучения (СДВО) в пределах от 0 до 200 мЗв.

Цель исследования: сформировать и охарактеризовать когорту сублиматного производства персонала СХК, задействованного в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг.

Материал и методы

Источником данных для формирования когорты персонала СХК, задействованного в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг., служил региональный

медико-дозиметрический регистр населения ЗАТО Северск и персонала СХК (РМДР).

РМДР представляет собой созданную Северским биофизическим научным центром постоянно пополняемую базу данных, содержащую персонализированную информацию о лицах, подвергавшихся длительному воздействию техногенного облучения ионизирующим излучением в малых дозах, вследствие чего РМДР является эффективным инструментом для реализации эпидемиологических исследований по оценке эффектов воздействия ионизирующего излучения.

В базе данных РМДР содержится информация относительно всех действующих и бывших работников СХК (около 65 тыс. чел.) с момента основания предприятия по настоящее время: паспортные данные, сведения о характере профессиональной деятельности, виде профессионального облучения, методах измерения и динамике накопления индивидуальных доз внешнего облучения, содержании радионуклидов в организме, причинах смерти, наиболее значимых заболеваниях, вредных привычках и др.

Основным источником информации о работниках служили индивидуальные карточки (ф. Т-2) сектора учёта отдела кадров СХК, содержащие сведения о дате рождения и трудоустройства, месте работы, профессии, переводе с одного предприятия на другое. Данные об индивидуальных дозах внешнего облучения (γ -излучения), измеренных с помощью фотоплёночных и термолюминесцентных дозиметров, были получены в отделе охраны труда, ядерной и радиационной безопасности СХК.

Результаты

Всего в период 1953–2000 гг. на СП СХК было задействовано 4 220 чел. Количество работников СП в период 1953–2000 гг. представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество работников СП (1953–2000 гг.)
The number of employees of sublimate production (1953–2000)

	Количество работников
Мужчины	3 226
Женщины	994
Всего	4 220

Средняя СДВО, накопленная работниками СП в течение изучаемого периода, составила 29,61 мЗв (среди мужчин – 35,76 мЗв, среди женщин – 15,8 мЗв). Данные о количественном распределении работников СП в зависимости от СДВО представлены в табл. 2, из которой следует, что основная доля работников СП имеют СДВО в диапазоне 0–100 мЗв (67,85 % от всех лиц когорты СП с зарегистрированными дозами внешнего облучения).

Таблица 2

Распределение работников СП в зависимости от СДВО
Distribution of sublimate production employees by the total external dose

	СДВО, мЗв					
	0	(0–100]	(100–200]	(200–500]	(500–1 000]	> 1 000
Мужчины	31	954	211	180	71	4
Женщины	3	222	39	17	1	0
Всего	34	1 176	250	197	72	4

В табл. 3 представлено количество работников СП, задействованных в работе с соединениями урана в 1953–2000 гг.

Таблица 3

Количество работников СП, задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг.

The number of employees of sublimate production engaged in works with uranium compounds over the time period of 1953–2000

	Количество работников
Мужчины	475
Женщины	102
Всего	577

Далее представлены сведения относительно результатов контроля внешнего и внутреннего облучения у работников СП, задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг. Контроль внешнего облучения выполнялся у 465 работников СП: у 391 мужчины и 74 женщин (табл. 4). Как указано в табл. 4, в рассматриваемой когорте 51,82 % работников СП имели СДВО в диапазоне 0–100 мЗв.

Таблица 4

Распределение работников СП, задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг., в зависимости от СДВО

Distribution of sublimate production employees engaged in works with uranium compounds in 1953–2000 by the total external dose

	СДВО, мЗв					
	0	(0–100]	(100–200]	(200–500]	(500–1 000]	> 1 000
Мужчины	2	189	58	87	54	1
Женщины	1	49	15	9	–	–
Всего	3	238	73	96	54	1

Контроль внутреннего облучения выполнялся у 530 работников СП: у 433 мужчин и 97 женщин (табл. 5). Как указано в табл. 5, 94,3 % работников СП из рассматриваемой когорты имеют активность соединений урана в моче, не превышающую 0,74 Бк.

Таблица 5

Распределение работников СП, задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг., в зависимости от активности соединений урана в моче

Distribution of sublimate production employees engaged in works with uranium compounds in 1953–2000 by activity of uranium compounds in urine

	Активность соединений урана в моче, Бк					
	≤ 0,046	(0,046–0,74]	(0,74–1,48]	(1,48–3,70]	> 3,70	
Мужчины	124	284	9	7	9	
Женщины	40	52	3	–	2	
Всего	164	336	12	7	11	

Результаты и обсуждение

В результате исследования сформирована когорта работников СП СХК, работавших на СХК в период 1953–2000 гг. Численность когорты составляет 4 220 человек, из них 3 226 мужчин и 994 женщины.

В работе с соединениями урана в указанный период времени были задействованы 577 работников СП (475 мужчин и 102 женщины).

Целью формирования представленной когорты являлось создание электронной базы данных для изучения неблагоприятного влияния урана и продуктов его распада на здоровье персонала, занятого в работе с ним.

Когорта сформирована на основании сведений РМДР, содержащего информацию относительно всех действующих и бывших работников СХК (около 65 тыс. чел., с момента основания предприятия по настоящее время).

Представленная когорта работников, является относительно небольшой по численности (577 человек)

в сравнении с когортами, сформированными в рамках исследований других авторов, посвящённых влиянию урана и его соединений на здоровье работников, с ним контактирующих. Так, Golden A.P. et al описали когорту из 12 400 работников [7], а Rage E. et al – когорту из 124 507 работников [10]. Тем не менее, представленная когорта представляет собой базу данных, содержащую верифицированные сведения, необходимые для доказательной оценки влияния урана и продуктов его распада на здоровье персонала, задействованного в работах с ним.

В частности, наиболее важными сведениями, необходимыми для выполнения научных исследований в означенном направлении, являются сведения относительно внешнего и внутреннего облучения членов когорты.

Как было представлено выше, контроль внешнего облучения выполнялся у 80,58 % работников изучаемой когорты, СДВО у 51,82 % не превышала 100 мЗв. Контроль внутреннего облучения выполнялся у 91,85 % работников, у 94,33 % активность соединений урана в моче не превышала 0,74 Бк.

Заключение

Выявление закономерностей возникновения стохастических эффектов воздействия ионизирующего излучения на организм человека требует формирования обширных когорт работников, контактирующих в процессе своей профессиональной деятельности с выше-названным фактором риска.

Помимо количественных характеристик, подобные когорты должны обладать рядом качественных признаков, позволяющих выполнять эпидемиологические исследования – однородный половозрастной состав, документированные дозы внешнего и внутреннего облучения, информация о жизненном статусе регистрантов, необходимая для вычисления эпидемиологических показателей (например, рисков, человеко-лет наблюдения).

Учитывая эти требования, на примере одного предприятия атомной отрасли практически невозможно сформировать необходимую по численности когорту. Оптимальным способом решения этой проблемы является объединение когорт, сформированных на разных предприятиях.

Сформированная когорта работников СП СХК, задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг., несмотря на относительно небольшой размер, может являться информационной основой для изучения последствий влияния означенного химического элемента и продуктов его распада на здоровье персонала, с ними контактирующего, и получения научных сведений, обладающих должной степенью доказательности.

Представленная когорта может быть объединена с аналогичными когортами, сформированными на других предприятиях атомной промышленности, для получения максимально доказательных эпидемиологических данных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Surdyk S., Itani M., Al-Lobaidy M., Kahale L.A., Farha A., Dewachi O., Akl E.A., Habib R.R. Weaponised Uranium and Adverse Health Outcomes in Iraq: a Systematic Review. *BMJ Glob. Health.* 2021;6;2:e004166. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-004166.
2. Tirmarche M., Apostoaei I., Blanchardon E., Ellis E.D., Gilbert E., Harrison J.D., Laurier D., Marsh J.W., Sokolnikov M., Wakeford R., Zhivin S. ICRP Publication 150: Cancer Risks from Plutonium and Uranium Exposure. *Ann. ICRP.* 2021;50;4:1–143. DOI: 10.1177/01466453211028020.
3. Tomasek L. Lung Cancer Lifetime Risks in Cohort Studies of Uranium Miners. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2020;191;2:171–175. DOI: 10.1093/rpd/ncaa143.
4. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., Aluru J.S., Barsouk A. Epidemiology of Lung Cancer // *Contemp Oncol (Pozn).* 2021;25;1:45–52. DOI: 10.5114/wo.2021.103829.
5. Kelly-Reif K., Sandler D.P., Shore D., Schubauer-Berigan M.K., Troester M.A., Nylander-French L., Richardson D.B. Radon and Cancer Mortality among Underground Uranium Miners in the Příbram Region of the Czech Republic. *Am. J. Ind. Med.* 2020;63;10:859–867. DOI: 10.1002/ajim.23167.
6. da Silva F.M.R. Júnior, Tavella R.A., Fernandes C.L.F., Dos Santos M. Genetic Damage in Coal and Uranium Miners. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2021;866:503348. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2021.503348.
7. Golden A.P., Milder C.M., Ellis E.D., Anderson J.L., Boice Jr J.D., Bertke S.J., Zablotska L.B. Cohort Profile: four Early Uranium Processing Facilities in the US and Canada. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;97;6:833–847. DOI: 10.1080/09553002.2021.1917786.
8. Semenova Y., Pivina L., Zhunusov Y., Zhanaspayev M., Chirumbolo S., Muzdubayeva Z., Bjørklund G. Radiation-Related Health Hazards to Uranium Miners. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020;27;28:34808–34822. DOI: 10.1007/s11356-020-09590-7.
9. Richardson D.B., Rage E., Demers P.A., Do M.T., Fenske N., Deffner V., Kreuzer M., Samet J., Bertke S.J., Kelly-Reif K., Schubauer-Berigan M.K., Tomasek L., Zablotska L.B., Wiggins C., Laurier D. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ Health Perspect.* 2022;130;5:57010. DOI: 10.1289/EHP10669.
10. Rage E., Richardson D.B., Demers P.A., Do M.T., Fenske N., Kreuzer M., Samet J., Wiggins C., Schubauer-Berigan M.K., Kelly-Reif K., Tomasek L., Zablotska L.B., Laurier D. PUMA – Pooled Uranium Miners Analysis: Cohort Profile. *Occup. Environ. Med.* 2020;77;3:194–200. DOI: 10.1136/oemed-2019-105981.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, тема НИР «Оценка радиационной обстановки и состояния здоровья персонала Сибирского химического комбината, задействованного в работе с соединениями урана».

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования: Калинин Д.Е., Мильто И.В., Тахауов Р.М.; сбор данных: Горина Г.В., Литвинова О.В., Самоилова Ю.А., Тахауов А.Р., Тахауова Л.Р.; анализ и интерпретация результатов: Калинин Д.Е., Тахауов А.Р.; обзор литературы: Калинин Д.Е., Тахауова Л.Р.; подготовка проекта рукописи: Калинин Д.Е., Тахауов А.Р., Мильто И.В. Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Поступила: 20.10.2023. **Принята к публикации:** 27.11.2023.

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

Financing. The study was carried out within the framework of a state assignment, research topic “Assessment of the radiation situation and health status of personnel of the Siberian Chemical Plant involved in working with uranium compounds.”

Contribution. Concept and design of the study: Kalinkin D.E., Milto I.V., Takhauov R.M.; data collection: Gorina G.V., Litvinova O.V., Samoilova Yu.A., Takhauov A.R., Takhauova L.R.; analysis and interpretation of results: Kalinkin D.E., Takhauov A.R.; literature review: Kalinkin D.E., Takhauova L.R.; preparation of the draft manuscript: Kalinkin D.E., Takhauov A.R., Milto I.V. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Article received: 20.10.2023. **Accepted for publication:** 27.11.2023.

А.В. Шкуратов¹, С.В. Голуб^{1,2}, Ю.С. Кирпичев¹, А.Н. Моисеев^{1,3}, И.А. Коровин¹, А.Г. Крянева¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОДНОГО БОЛЮСА ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ПОВЕРХНОСТНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ КОЖИ

¹ ООО «Медскан», Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ ООО «РТ 7», Москва

Контактное лицо: Андрей Витальевич Шкуратов, e-mail: andrew.shkuratov@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Демонстрация методики использования водного болуса и индивидуальных средств иммобилизации при проведении лучевой терапии поверхностных очагов опухолевого поражения в области стопы на примере лечения изолированных очагов Т-клеточной лимфомы кожи.

Материал и методы: Два клинических случая пациентов с изолированными очагами Т-клеточной лимфомы кожи в области стопы, на примере которых продемонстрирована техника создания фиксирующего устройства для стопы, одновременно способного выполнять функцию болуса, а также показаны лечебные планы лучевой терапии по методикам 3D-CRT и VMAT с ретроспективной оценкой смещения мишени при данном способе фиксации.

Результаты: Данная методика показывает возможность эффективно фиксировать стопу и использовать эффект «болусного наращивания» для достижения оптимального распределения дозы ионизирующего излучения при проведении лучевой терапии поверхностных очагов опухолевого поражения.

Ключевые слова: лучевая терапия, иммобилизация, болус, дозиметрическое планирование, периферическая Т-клеточная лимфома кожи

Для цитирования: Шкуратов А.В., Голуб С.В., Кирпичев Ю.С., Моисеев А.Н., Коровин И.А., Крянева А.Г. Использование водного болуса при лучевой терапии пациентов с изолированными поверхностными проявлениями Т-клеточной лимфомы кожи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 77–82. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-77-82

A. Shkuratov¹, S. Golub^{1,2}, Y. Kirpichev¹, A. Moiseev^{1,3}, I. Korovin¹, A. Kryaneva¹

Water Bolus Utilization for the Radiation Therapy of Patients with Isolated Superficial Lesions of Cutaneous T-Cell Lymphoma

¹ «Medscan» LLC, Moscow, Russia

² «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

³ «RT 7» LLC, Moscow, Russia

Contact person: A.V. Shkuratov, e-mail: andrew.shkuratov@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To demonstrate the effectiveness of water bolus, combined with individual immobilization for the treatment of lesions in the pedal region of the foot on a patient with isolated cutaneous T-cell lymphoma lesions.

Material and methods: Construction of individual immobilization devices, simultaneously functioning as a bolus, in two clinical cases of T-cell cutaneous lymphoma radiation therapy in the pedal region of the foot, along with 3D-CRT and VMAT treatment planning, accompanied by retrospective evaluation of interfractional motion.

Results: The proposed methodology demonstrates the effectiveness of the individual immobilization devices in minimizing interfractional motion, as well as the benefit of the bolus effect of the device in achieving optimal dose distribution in the treatment of superficial T-cell lymphoma lesions.

Keywords: radiation therapy, immobilization, bolus, dose evaluation, cutaneous T-cell lymphoma

For citation: Shkuratov A, Golub S, Kirpichev Y, Moiseev A, Korovin I, Kryaneva A. Water Bolus Utilization for the Radiation Therapy of Patients with Isolated Superficial Lesions of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):77–82. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-77-82

Введение

Определение

Лимфомы – группа гематологических заболеваний лимфоидной ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов [1]. На сегодняшний день известно множество подтипов лимфом [2]. Двумя основными видами лимфом являются неходжкинские лимфомы (НХЛ) (~90 % случаев) и лимфома Ходжкина (ЛХ) (~10 %) [3]. В свою очередь неходжкинские лимфомы подразделяются на несколько подгрупп: новообразования из предшественников В-лимфоцитов, В-клеточные новообразования из периферических (зрелых) В-лимфоцитов, новообразования из предшественников Т-лимфоцитов и зрелые Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы [4].

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) представляют собой гетерогенную группу экстранодальных неходжкинских лимфом, которые характеризуются инфильтрацией кожи злокачественными моноклональными Т-лимфоцитами [5]. Т-КЛК составляют приблизительно 80 % всех первичных лимфом кожи. На долю лимфом кожи приходится 2 % от всех дерматологических заболеваний [6]. Грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС) являются наиболее распространенными подтипами [7], однако на сегодняшний день известны и другие виды Т-КЛК (первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи, лимфоматоидный папулез и др.) [8, 9].

Эпидемиология

Грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой Т-КЛК и составляет 1 % всех неходжкинских лимфом, 50 % первичных лимфом кожи и 65 % Т-КЛК. Заболеваемость ГМ в мире равна 6–7 случаев/10⁶ с регулярным повышением в последние десятилетия. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах: в США заболеваемость ГМ составляет 0,46 случаев на 100 тыс. чел., в странах Европы этот показатель колеблется от 0,26 до 1,0 на 100 тыс. чел. в год (55 % мужчин и 45 % женщин), в России показатели заболеваемости, в целом, соответствуют общеевропейским. Более 75 % случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55–60 лет. ГМ также, в более редких случаях, может встречаться у детей и подростков (1 % случаев). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2,0:1,0 с преобладанием пациентов с темным цветом кожи (1,7:1,0) [10, 11].

Клиническая картина

Симптомы ГМ подразделяются на три клинические стадии: стадия пятна, стадия бляшки (рис 1а, 1б) и стадия опухоли [12]. Стадия пятна определяется плоскими красноватыми пятнами разного размера, которые могут иметь морщинистый вид. Они также могут выглядеть желтоватыми у людей с более темной кожей [12]. Стадия бляшек следует за стадией пятен ГМ. Она характеризуется наличием поражений кожи красновато-коричневого цвета, слегка возвышающимися над поверхностью кожи; при более темных тонах кожи бляшки могут иметь сероватый или серебристый вид [13]. Стадии как пятен, так и бляшек считаются ГМ ранней стадии. Стадия опухоли обычно характеризует большие уплотнения неправильной формы. Опухоли могут развиваться в виде бляшек или нормальной кожи в любой области тела, включая область лица и головы [14].



а б
Рис. 1. Грибовидный микоз, стадия бляшки 1
Fig.1. Mycosis fungoides, plaque stage 1

Стадирование

Стадирование ГМ проводится согласно рекомендациям ISCL и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и СС, табл. 1 (ISCL–EORTC staging system for MF/SS). Однако на практике многими центрами, специализирующимися по лимфомам кожи, используется более простая клиническая система стадирования, учитывающая тип кожных высыпаний, наличие/отсутствие крупноклеточной трансформации и/или внекожных очагов, табл. 2. [15].

Лечение

У пациентов с изолированными поражениями кожи при стадиях IA, IB и ПА возможно использование различных методов локальной терапии, таких как:

- дистанционная лучевая терапия в виде локального облучения единичного очага поражения кожи, крупнопольного облучения конечности/большого участка тела или тотальное облучения всей поверхности тела [16],
- препараты для местного применения (топические кортикостероиды, имихимод, мехлорэтамин (азотистый иприт), ретиноиды (бексаротен, тазаротен), кармустин) [16],
- ультрафиолетовое облучение кожи (фототерапия): общая или локальная узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (UVB-фототерапия) [17–20] или фотохимиотерапия с использованием псораленов для системного применения (ПУВА-терапия) [17, 19, 21].

Лучевая терапия с использованием пучка электронов является крайне эффективным методом лечения ГМ/СС и может применяться как терапия первой линии при ранних и поздних стадиях заболевания, а также как метод лечения рецидивов и прогрессирования болезни [22].

Литературный обзор

Семнадцатилетнее ретроспективное исследование P. Rattanakaemakorn et al (2021), включавшее в себя 61 пациента с ранними стадиями ГМ, показало, что при использовании фототерапии у 50,8 % пациентов ($n=29$) случился рецидив, а среднее время до рецидива составило $24,78 \pm 5,48$ месяца, при этом 93,5 % пациентов достигли полного ответа после проведенного лечения [23].

По данным 35-летнего ретроспективного исследования Стэнфордского университета (Youn H. Kim et al,

Таблица 1

Стадирование грибвидного микоза/синдрома Сезари согласно рекомендациям ISCL–EORTC

Staging of Mycosis Fungoides according to ISCL–EORTC recommendations

Кожа				
T ₁	Ограниченные пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие <10 % кожного покрова			
T _{1a}	Только пятна			
T _{1b}	Бляшки ± пятна			
T ₂	Пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие >10 % кожного покрова			
T _{2a}	Только пятна			
T _{2b}	Бляшки ± пятна			
T ₃	Один или более узлов (≥ 1 см в диаметре)			
T ₄	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥ 80 % поверхности тела			
Лимфатические узлы				
N ₀	Нет увеличения периферических л/у, их биопсия не требуется			
N ₁	Периферические л/у увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN ₀₋₂			
N _{1a}	Клон-негативны			
N _{1b}	Клон-позитивны			
N ₂	Периферические л/у увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN ₃			
N _{2a}	Клон-негативны			
N _{2b}	Клон-позитивны			
N ₃	Периферические л/у увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN ₄ , клон-позитивны или негативны			
N _x	Периферические л/у увеличены, нет гистологического подтверждения			
Внутренние органы				
M ₀	Нет вовлечения внутренних органов			
M ₁	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)			
Кровь				
B ₀	Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤ 5 % лимфоцитов периферической крови			
B _{0a}	Клон-негативны			
B _{0b}	Клон-позитивны			
B ₁	Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют > 5 % лимфоцитов периферической крови			
B _{1a}	Клон-негативны			
B _{1b}	Клон-позитивны			
B ₂	Значительное вовлечение крови: ≥1000/мкл клеток Сезари с позитивным клоном.			
Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние				
IIIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

1999), включившего 176 пациентов с ГМ стадии T₂ после первой линии терапии (большинство пациентов получили мехлорэтамин или тотальное облучение кожи электронами в качестве первой линии терапии ГМ), показатели безрецидивной выживаемости в течение 5, 10 и 20 лет

Таблица 2

Клиническая система стадирования пациентов с ГМ
Clinical staging system of Mycosis Fungoides

Стадия	
Ia	Пятна <10 % поверхности тела
Ib	Пятна >10% поверхности тела
IIa	Бляшки
IIb	Узлы (опухоли)
IIIc	Эритродермия
IIId	Крупноклеточная морфология
III	Вовлечение лимфатических узлов и/или внутренних органов

составил 25,3, 20,1, 17,4 % соответственно. При этом у пациентов, получивших тотальное облучение кожи электронным пучком, частота полных ответов была выше (62 %), чем у пациентов, получавших местное лечение только гидрохлоридом мехлорэтамина (49 %). Полный ответ чаще наблюдался у пациентов, курс лечения которых предполагал подведение суммарной очаговой дозы 30 Гр или выше (при СОД <30 Гр – 40 %, при СОД ≥30 Гр – 77 %), а также у пациентов, получавших местно мехлорэтамин в качестве адьювантной терапии после тотального облучения электронным пучком [24].

Болюсный эффект

Мегавольтные фотонные пучки обладают «эффектом накопления» дозы [Khan 1984; Metcalfe et al, 1997], который заключается в некотором нарастании дозы с увеличением глубины от поверхности облучаемого объема (в данном случае – от кожи пациента). Это создает эффект «сохранения кожи», который сильно зависит от параметров пучка, таких как энергия, размер поля, использования устройств для изменения (модификации) пучка и расстояния до поверхности источника (РИП, англ. SSD). Большинство процедур лучевой терапии проводится мегавольтными пучками, почему то опухоли, расположенные глубоко в тканях (далеко от поверхности кожи) эффективно покрываются предписанной дозой ионизирующего излучения, в то время как доза на коже остается допустимой. Чтобы уменьшить риск рецидива вблизи поверхности, поверхностная доза может быть увеличена за счет наложения тканеэквивалентных по плотности материалов (болусов) для обеспечения требуемой глубины расположения кожи со стороны источника излучения [Pointon (1991)].

Также известно, что появление небольших воздушных полостей под болусным материалом приводит к снижению дозы на поверхности кожи, до 90 % от предписанной дозы (при воздушном зазоре менее 10 мм) [25]. Стоит отметить, что даже такое незначительное снижение разовой очаговой дозы (РОД), и, как следствие, суммарной очаговой дозы (СОД), может стать причиной низкой эффективности проводимого лечения.

При лечении поверхностных образований мегавольтными фотонными пучками в качестве болусного материала используют как готовые листовые силиконовые болусы, так и нестандартные методики, с использованием таких материалов как термопластик [26], вазелин [27] и даже рис [28].

Материал и методы

Описание клинического материала

В нашей клинической практике для лечения большинства поверхностных опухолевых образований, расположенных на плоских поверхностях тела (таких как

поверхность спины, бедра, плеча и т.д.), как правило, используются листовые силиконовые тканеэквивалентные болюсы. Поскольку стопа обладает более сложной геометрической формой, очень сложно добиться плотного прилегания листового тканеэквивалентного болюса к ней при проведении лучевой терапии. Поэтому стандартные, имеющиеся в продаже болюсные материалы могут быть не всегда эффективны.

Для демонстрации возможностей водного болюса, в данной статье представлены лечебные планы двух пациентов, с диагнозом: грибвидный микоз стопы, локальный рецидив после проведенной ПУВА-терапии. В качестве локального метода лечения была выбрана опция лучевой терапии.

Поскольку в настоящее время у производителей фиксирующих устройств нет болюсных материалов, способных плотно прилегать к геометрически сложным частям тела (таким как стопы, кисти и т.д.) и одновременно способных фиксировать конечность, было решено использовать воду в качестве болюса. За счет физических свойств воды как жидкости (главным образом текучести и однородной плотности), ее применение полностью исключает появление воздушных зазоров между болюсом и поверхностью кожи, что в свою очередь обеспечивает оптимальное распределение дозы на коже.

Подготовка к топометрии

Перед проведением КТ-топометрии, в качестве емкости для водного болюса, на деку томографа устанавливался пластиковый контейнер прямоугольной формы, размерами 37×24×23 см (Д×Ш×Г). При первичном позиционировании стопы на дне контейнера был размещен пластиковый блок в качестве опоры для пятки пациента. Для иммобилизации конечности была использована термопластическая маска, которая фиксировалась к краям контейнера. При моделировании фиксирующего устройства стопа помещалась в разогретую термопластическую маску, растягивая ее таким образом, чтобы расстояние от видимого очага поражения стопы до края контейнера составляло не менее 2 см во всех направлениях. После полного затвердевания маски пациент поднимал ногу, пластиковый блок вместе с застывшей термопластической маской извлекался из контейнера, а затем застывшая термопластическая маска повторно крепилась к краям контейнера. Пациент повторно помещал стопу в затвердевшую термопластическую маску, зафиксированную к краям контейнера и контейнер наполнялся водой таким образом, чтобы уровень воды был равен двум сантиметрам до края тыльной поверхности стопы. На контейнере маркером были отмечены точки перекреста лазерной системы позиционирования Lap Laser в месте референсного изоцентра (максимально приближено к центру очага поражения). Вторую ногу пациент поджимал к себе, сгибая в колене, чтобы исключить ее попадание в проекцию полей облучения. В таком положении пациенту выполнялась КТ-топометрия, в положении ногами к апертуре КТ (рис. 2а, 2б). Таким образом было изготовлено фиксирующее устройство, обеспечивающее иммобилизацию нижней конечности, предотвращающую ее смещение во время проведения сеансов лечения, и одновременно обладающее свойством равномерного «болюсного наращивания», для достижения оптимального распределения дозы на поверхности кожи.

Дозиметрическое планирование и реализация плана лечения

При создании объемов облучения от видимого макроскопического очага (GTV) добавлялось по 2 см



Рис. 2. Стопа пациента в готовом фиксирующем устройстве

Fig. 2. Patient's foot secured in fixation device

клинического отступа (CTV) кнаружи во все стороны (в пределах мягких тканей нижней конечности) и 1,0 см вглубь (от поверхности кожи). С целью коррекции погрешности при укладке пациентов, к CTV добавлялось по 1 см во всех направлениях для создания контура запланированного объема облучения (PTV). Предписываемая доза на PTV для обоих пациентов составила 30,0 Гр (15 фракций с РОД 2,0 Гр) [16].

Поскольку при подведении подобных доз в данной локализации отсутствовали органы риска, толерантность которых была ниже предписанной СОД, в обоих случаях использовалась методика трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT). Для реализации данных планов были взяты два встречных лечебных поля с положением гантри в 90° и 270°. Покрытие 95 % предписанной дозой составило 100 % объема PTV в обоих случаях (рис. 3).

При укладке пациентов средние отклонения по трем осям составили 0,6 см по вертикали, 0,3 см лонгитудально и 0,7 см латерально (ретроспективно по данным offline review). Несмотря на небольшие погрешности при укладке, рекомендовано проведение ежедневной визуализации положения стопы, путем выполнения киловольтных и мегавольтных снимков (рис. 4).

Также, учитывая небольшие значения средних смещений по трем осям, на примере одного пациента, мы продемонстрировали возможность использования методики ротационной терапии с модуляцией объема излучения (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT) при облучении того же клинического объема. В данном случае покрытие 95 % предписанной дозой PTV составило 95 % объема, в обоих случаях (рис. 5). Данная методика может быть оправдана, если у пациента вблизи от облучаемого объема PTV имеются ткани и/или органы, на которые необходимо значимо снизить подводимую дозу (в случае локализации новообразования на стопе это может быть красный костный мозг или широкая раневая поверхность вблизи участка опухолевого поражения).

Стоит отметить, что при планировании лечения по методике VMAT с использованием данного метода фиксации необходимо учитывать положение коленей пациента, так как при некоторых положениях лечебного стола они могут стать препятствием для вращения гантри линейного ускорителя.

Стабильная фиксация стопы и отсутствие сдвигов во время сеансов лечения, в сочетании с возможностью добиться плотного прилегания болюсного материала к поверхностной мишени облучения позволяют использовать современные методики подведения дозы облучения

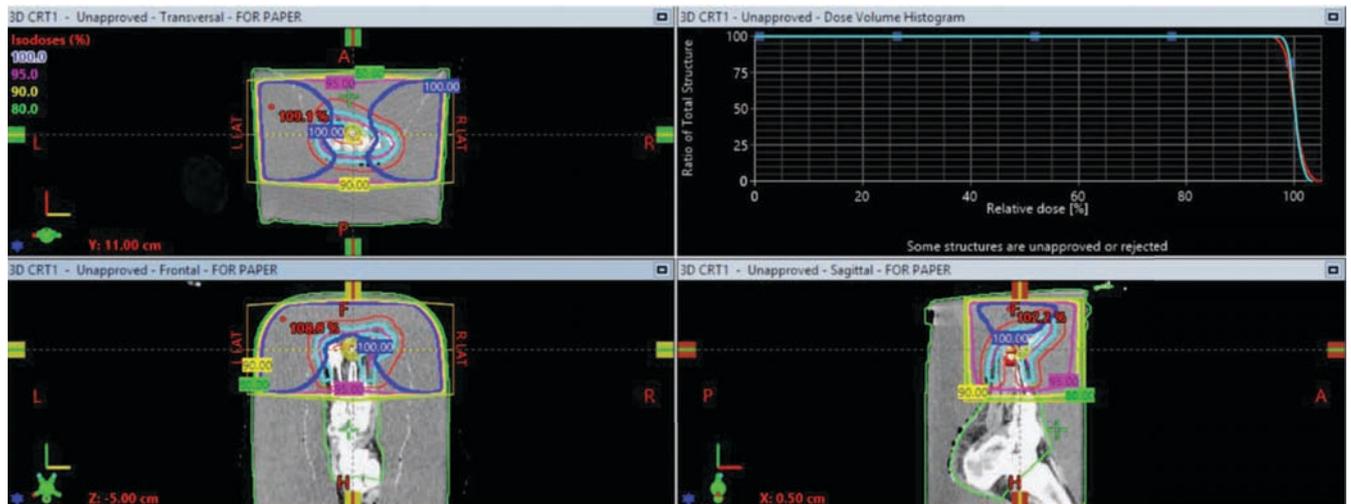


Рис. 3. Пример распределения дозы при использовании методики 3D-CRT

Fig. 3. Example of dose distribution, 3D-CRT technique

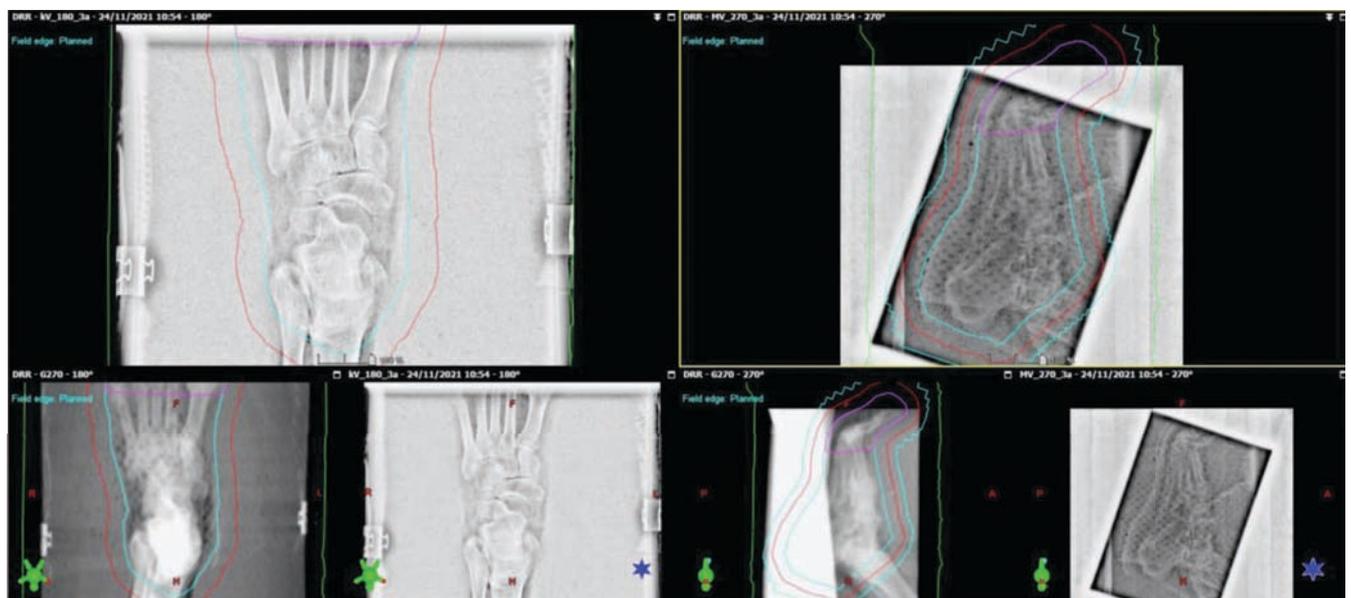


Рис. 4. Контроль положения стопы пациента по снимкам перед сеансом ЛТ

Fig. 4. Control of the patient's foot position based on images before the RT session



Рис. 5. Пример распределения дозы при использовании методики VMAT

Fig. 5. Example of dose distribution, VMAT technique

(таких как IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) и VMAT) и снижать дозу в здоровых тканях.

Лечебные планы были созданы в планирующей системе Varian Eclipse 13.6, по алгоритмам расчета дозы AAA (для 3D-CRT) и AcurosXB (для VMAT).

Данная методика фиксации стопы и болюсного наращения также может использоваться при облучении поверхностных опухолей других морфологических типов, в особенности, требующих подведения более высоких суммарных доз для достижения наилучшего клинического эффекта (например, базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак и др).

Выводы

Лучевая терапия является одной из наиболее эффективных методик при лечении изолированных очагов поражения Т-клеточной лимфомы кожи. Однако для достижения необходимого клинического эффекта от проводимого лечения при облучении поверхностных очагов необходимо использовать специальные болюсы, ввиду особенностей распределения дозы ионизирующего излучения. Готовых решений от современных производителей фиксирующих и болюсных

устройств, способных равномерно прилегать к геометрически сложным поверхностям тела, таким как стопа, на сегодняшний день нет. Представленный способ фиксации стопы обеспечивает хорошую повторяемость укладок (средние параметры ретроспективного анализа отклонений по верификационным снимкам составили 0,6 см по вертикали, 0,3 см лонгитудально и 0,7 см латерально), а использование жидкого болюса позволяет добиться необходимого распределения дозы на коже как при использовании методики 3D-CRT, так и при более современных методиках облучения (таких как IMRT и VMAT). Подобный метод может быть использован при облучении не только периферической Т-клеточной лимфомы кожи, но и опухолей других гистологических типов, для лечения которых необходимо подводить более высокие суммарные дозы. Методика достаточно проста в реализации и не требует серьезных коммерческих затрат, поскольку термопластические маски являются одним из расходных материалов отделения лучевой терапии (в данном случае возможно повторное переплавление использованных масок), а пластиковый контейнер можно приобрести в хозяйственных магазинах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Taylor E.J. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Philadelphia, Saunders, 2000. P. 1038. ISBN 0721662544.
- Matasar M.J., Zelenetz A.D. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiol. Clin. North. Am.* 2008;46:2:175-198. DOI: 10.1016/j.rcl.2008.03.005.
- Armitage J.O., Gascoyne R.D., Lunning M.A., et al. Non-Hodgkin Lymphoma. *The Lancet.* 2017;390:10091:298-310. DOI:10.1016/s0140-6736(16)3240.
- The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1720-1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичных кожных лимфом. Национальное Гематологическое Общество Российской Федерации. 2014. [Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Pervichnykh Kozhnykh Limfom = Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Cutaneous Lymphomas. National Hematological Society Russian Professional Society of Oncohematologists, 2014 (In Russ.)].
- Streilein J.W. Lymphocyte Traffic. T-Cell Malignancies and the Skin. *J. Invest. Dermatol.* 1978;71:3:167-171.
- Joly P., Vasseur E., Esteve E., et al. Primary Cutaneous Medium and Large Cell Lymphomas Other than Mycosis Fungoides. An Immunohistological and Follow-Up Study on 54 Cases. *Br. J. Dermatol.* 1995;132:4:506-510.
- James W.D., et al. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. Saunders Elsevier. 2020. ISBNs: 9780323547536, 9780323547543.
- Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing Incidence Trends of Cutaneous T-cell Lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149:11:1295-1299.
- Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas. *Blood.* 2005;105:10:3768-3785.
- Harvey N.T., Spagnolo D.V., Wood B.A. "Could It Be Mycosis Fungoides?": an Approach to Diagnosing Patch Stage Mycosis Fungoides. *Journal of Hematopathology.* 2015;8:4:209-223.
- Hodak E., Amitay-Laish I. "Mycosis Fungoides: A Great Imitator". *Clinics in Dermatology. Great Imitators in Dermatology: Part I.* 2019;37:3:255-267. DOI:10.1016/j.cclindermatol.2019.01.004.
- Rubio-Gonzalez B., Zain J., Rosen S.T., et al. Clinical Manifestations and Pathogenesis of Cutaneous Lymphomas: Current Status and Future Directions. *British Journal of Haematology.* 2017;176:1:16-36. DOI:10.1111/bjh.14402.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с. ISBN 978-5-905305-07-8. [Rosciyskiye Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Limfoproliferativnykh Zabolevaniy = Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Ed. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Moscow, Media Medika Publ., 2013. 104 p. ISBN 978-5-905305-07-8 (In Russ.)].
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Primary Cutaneous Lymphoma. Version 2. 2022;2022.
- Diederer P.V., van Weelden H., Sanders C.J. et al. Narrowband UVB and Psoralen-UVA in the Treatment of Early-Stage Mycosis Fungoides: a Retrospective Study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48:2:215-219.
- Gathers R.C., Scherschun L., Malick F., et al. Narrowband UVB Phototherapy for Early-Stage Mycosis Fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;47:2:191-197.
- Ponte P., Serrão V., Apetato M. Efficacy of Narrowband UVB vs. PUVA in Patients with Early-Stage Mycosis Fungoides. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019;24:6:716-721.
- Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Фототерапия грибовидного микоза // Онкогематология. 2019; 14(4): 39-47. [Kubanov A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F., Vorontsova A.A. Phototherapy of Mycosis Fungoides. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2019;14:4:39-47 (In Russ.)].
- Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M., et al. Long-Term Follow-up of Patients with Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma who Achieved Complete Remission with Psoralen Plus UV-A Monotherapy. *Arch Dermatol.* 2005;141:3:305-311.
- Rattanakaemakorn P., Ploydaeng M., Udombanich S., et al. Phototherapy as a Treatment of Early-Stage Mycosis Fungoides and Predictive Factors for Disease Recurrence: A 17-Year Retrospective Study. Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, 2021;87:5.
- The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1720-1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2.
- Youn H. K., Chow S., Varghese A., et al. Clinical Characteristics and Long-term Outcome of Patients with Generalized Patch and/or Plaque (T2) Mycosis Fungoides. 1999.
- Butson M., Cheung T., Yu P., et al. Effects on Skin Dose from Unwanted Air Gaps under Bolus in Photon Beam Radiotherapy. *Radiation Measurements - RADIAT MEAS.* 2000;32:201-204. DOI: 10.1016/S1350-4487(99)00276-0.
- Демина О.М., Акилов О.Е., Румянцев А.Г. Т-клеточные лимфомы кожи: современные данные патогенеза, кли-ники и терапии // Онкогематология. 2018. Т.13, № 3. С. 25-38. [Demina O.M., Akilov O.E., Romyantsev A.G. Cutaneous T-Cell Lymphomas: Modern Data of Pathogenesis, Clinics and Therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13;3:25-38 (In Russ.)].
- Huang K.M., Hsu C.H., Jeng S.C., et al. The Application of Aquaplast Thermoplastic as a Bolus Material in the Radiotherapy of a Patient with Classic Kaposi's Sarcoma at the Lower Extremity. *Anticancer Res.* 2006;26;1B:759-762.
- Muruganandam P., Voruganti S.M., Ostapiak O., et al. Extensive Cutaneous T-Cell Lymphoma and Challenges with radiation Treatment. *Applied Radiation Oncology.* 2017;29-32.
- Majithia L., Rong Y., Siddiqui F., et al. Treating Cutaneous T-Cell Lymphoma with Highly Irregular Surfaces with Photon Irradiation Using Rice as Tissue Compensator. *Front. Oncol.* 2015;5:49. DOI:10.3389/fonc.2015.00049.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2023. **Принята к публикации:** 27.11.2023.

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: 20.10.2023. **Accepted for publication:** 27.11.2023.

Р.И. Тамразов^{1,2}, Р.Д. Хуснутдинов², Э.Н. Алехин^{1,2},
Н.В. Аверина¹, Ю.С. Пышкина^{1,3}, Д.А. Пашков^{1,2}

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ^{99m}Tc-СЕНТИСКАН ПРИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень

² МКМЦ «Медицинский город», Тюмень

³ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

Контактное лицо: Юлия Сергеевна Пышкина, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить возможности нового отечественного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан при визуализации СЛУ у больных раком молочной железы.

Материал и методы: Проведено обследование 178 чел. с установленным диагнозом рака молочной железы. Пациенты разделены на две группы в зависимости от пути введения радиофармацевтического препарата. За день до оперативного лечения всем обследуемым вводился с помощью инсулинового шприца радиофармацевтический препарат активностью не более 120 МБк, в объеме 0,3–0,4 мл. Визуализируемые СЛУ маркировались на коже запатентованным устройством – «Устройство для наружного маркирования зон повышенного накопления радиофармацевтического препарата» (Патент на полезную модель RU 218690 U1). Интраоперационный поиск СЛУ осуществлялся с помощью гамма-зондов Gamma-Finder II или Радикал с последующим срочным гистологическим исследованием.

Результаты: Радиоизотопная визуализация СЛУ при использовании отечественного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан: в первой группе (препарат вводился перитуморально) составила 100 %, среднее количество визуализируемых лимфатических узлов в данной группе – 2,2; во второй группе (препарат вводился субареолярно) – 99,1 %, среднее количество визуализируемых лимфатических узлов – 2,6. В первой группе пациентов метастатическое поражение СЛУ выявлено в 8 случаях (13,1 %), а во второй группе – в 14 (11,9 %). Все лимфатические узлы картировались в подмышечной области на стороне опухолевого процесса.

Заключение: Оценена возможность препарата ^{99m}Tc-сентискан для определения и биопсии СЛУ у больных раком молочной железы. Использование отечественного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан позволяет визуализировать сторожевые лимфатические узлы у больных раком молочной железы и обнаружить их расположение в 99,1–100 % случаев. С учетом полученных результатов, расширенных показаний к применению радиофармпрепарата и стоимости наборов, радиофармпрепарат ^{99m}Tc-сентискан, является более предпочтительным для применения в клинической практике.

Ключевые слова: сторожевые лимфатические узлы, рак молочной железы, сцинтиграфия, ^{99m}Tc-сентискан

Для цитирования: Тамразов Р.И., Хуснутдинов Р.Д., Алехин Э.Н., Аверина Н.В., Пышкина Ю.С., Пашков Д.А. Собственный опыт применения радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан при визуализации сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 83–87. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-83-87

R.I. Tamrazov^{1,2}, R.D. Khusnutdinov², E.N. Alekhin^{1,2},
N.V. Averina¹, Yu.S. Pyshkina^{1,3}, D.A. Pashkov^{1,2}

Own Experience of using the Radiopharmaceutical ^{99m}Tc-sentiscan in Visualization of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Medical City, Tyumen, Russia

³ Samara State Medical University, Samara, Russia

Contact person: Yu.S. Pyshkina, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the capabilities of the new radiopharmaceutical ^{99m}Tc-sentiscan in the visualization of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer.

Material and methods: A survey of 178 people diagnosed with breast cancer. Patients were divided into two groups depending on the route of administration of the radiopharmaceutical. The day before surgical treatment, all subjects were injected with a radiopharmaceutical using a syringe with an activity of no more than 120 MBq, in a volume of 0.3–0.4 ml. The visualized sentinel lymph nodes were marked on the skin using a patented device – «Device for external marking of sentinel lymph nodes during radionuclide visualization». Intraoperative search for sentinel lymph nodes was carried out using gamma detectors Gamma-Finder II or Radical, followed by urgent histological examination.

Results: Radioisotope visualization of sentinel lymph nodes using the domestic radiopharmaceutical ^{99m}Tc-sentiscan: in the first group (the drug was administered peritumorally) was 100 %, the average number of visualized lymph nodes in this group was 2.2; in the second group

(the drug was administered subareolarly) – 99.1 %, the average number of visualized lymph nodes – 2.6. In the first group of patients, metastatic lesions of sentinel lymph nodes were detected in 8 cases (13.1 %), and in the second group – in 14 (11.9 %). All lymph nodes were mapped in the axillary region on the side of the tumor process.

Conclusion: The possibility of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -sentiscan for the identification and biopsy of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer was assessed. The use of the domestic ^{99m}Tc -sentiscan makes it possible to visualize sentinel lymph nodes in patients with breast cancer and detect their location in 99.1–100 % of cases. Taking into account the results obtained, the expanded indications for the use of the radiopharmaceutical and the cost of the kits, ^{99m}Tc -sentiscan is more preferable for use in clinical practice.

Keywords: *sentinel lymph node, breast cancer, scintigraphy, ^{99m}Tc -sentiscan*

For citation: Tamrazov RI, Khusnutdinov RD, Alekhin EN, Averina NV, Pyshkina YuS, Pashkov DA. Own Experience of using the Radiopharmaceutical ^{99m}Tc -sentiscan in Visualization of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):83–87. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-83-87

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место по заболеваемости и смертности в структуре онкологических заболеваний у женщин как в России, так и в Тюменской области [1]. Постоперационные осложнения после подмышечной лимфаденэктомии [2] провоцируют поиск новых подходов хирургического лечения РМЖ [3]. В качестве альтернативы подмышечной лимфаденэктомии выполняется биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) [4]. Метод позволяет оценить локорегионарный статус и целесообразность выполнения лимфаденэктомии в полном объеме [5–8].

Впервые методика визуализации лимфатической системы и СЛУ с помощью синего красителя была описана D.L. Morton et al в 1992 г. у пациента с меланомой кожи [9]. D.N. Krag et al в 1993 г. после инъекции радиоактивного коллоида и последующей идентификации его гамма-зондом выполнили биопсию СЛУ [10].

Биопсия СЛУ – один из наиболее развивающихся методов стадирования локорегионарной распространенности рака молочной железы. Активное использование методики в области лечения РМЖ началось в 80–90-х годах прошлого столетия. Мета-анализ 26 исследований показал высокую диагностическую точность биопсии СЛУ в определении статуса подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ [11–14]. Данные наиболее крупного мета-анализа, включающего в себя более 15 тыс. пациентов из 48 исследований, показали, что при использовании биопсии СЛУ риск рецидива заболевания в регионарных лимфатических узлах составляет всего 0,3 % при уменьшении общего количества осложнений после биопсии СЛУ до 3 % в сравнении с 35 % после подмышечной лимфаденэктомии [15].

Таким образом, биопсия СЛУ показала высокую эффективность и простоту, и в настоящее время относится к числу базовых методов диагностики поражения регионарных лимфатических узлов при РМЖ и рекомендуется экспертами Международного противоракового союза в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных раком молочной железы.

Биопсия СЛУ может проводиться различными способами. В Российской Федерации широкое применение получил – радиоизотопный метод визуализации.

В Тюменской области данная методика была впервые внедрена в МКМЦ Медицинский город в 2014 г. За это время выполнено 2 629 исследований.

Цель исследования – оценить возможности нового отечественного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -сентискан в выявлении СЛУ у больных раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены 178 женщин с установленным диагнозом рака молочной железы. Средний возраст обследуемых составил 61 год. Всем пациенткам на догоспитальном этапе проводились: физикальное обследование, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока, маммография, морфологическая верификация опухоли молочной железы, рентгенография органов грудной клетки и сцинтиграфия скелета.

Критерии включения пациентов в исследование: первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии); отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов по данным ультразвукового исследования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) молочных желез. Критерии исключения из исследования: общее тяжелое состояние пациента; противопоказания к проведению лучевого исследования; отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента.

Пациенты разделены на две группы в зависимости от пути введения радиофармацевтического препарата (РФП) ^{99m}Tc -сентискан: I группа – 61 пациентка – препарат вводился перитуморально, у обследуемых опухоль пальпировалась; II – 117 пациенток – препарат вводился субареоларно.

Группы пациентов были сформированы с учетом ранее проведенного нами исследования с РФП ^{99m}Tc -нанотоп [16].

Распределение пациентов по патоморфологической стадии первичной опухоли молочной железы представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по патоморфологической стадии первичной опухоли

Distribution of patients by pathological stage of the primary tumor

Группа пациенток	pT in situ	pT ₁	pT ₂
I группа (n=61)	3	35	23
II группа (n=117)	6	89	22

Примечание: Первичная опухоль – pT

Используемый радиофармацевтический препарат – ^{99m}Tc -сентискан.

^{99m}Tc -сентискан – набор для приготовления радиофармацевтического препарата, представляющего собой нанокolloидный раствор гамма-оксида алюминия, меченного технецием-99m с периодом полураспада 6,04 часа. Радиофармпрепарат предназначен для сцинтиграфической визуализации и интраоперационной детекции СЛУ у пациентов со злокачественными образованиями: молочной железы, меланомой кожи, гортани и гортаноглотки, слизистой полости рта, вульвы, шейки матки, эндометрия, предстатель-

ной железы, полового члена и других органов. Радиофармацевтический препарат изготавливался в соответствии с инструкцией производителя.

Специальной подготовки пациентов к исследованию не требуется. За день до оперативного лечения всем обследуемым перитуморально или субареоларно вводился с помощью инсулинового шприца радиофармацевтический препарат (рис. 1) активностью не более 120 МБк, в объеме 0,3–0,4 мл. Препарат вводился перитуморально у пациентов с пальпируемой опухолью.

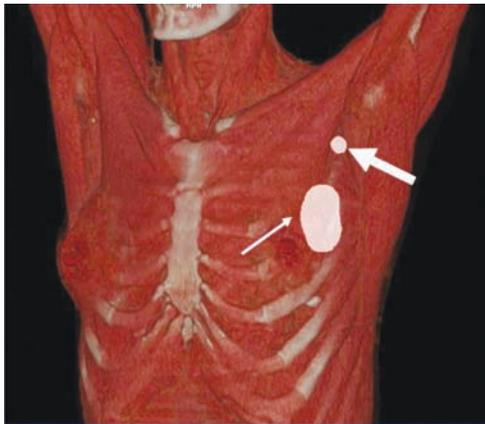


Рис. 1. ОФЭКТ/КТ молочной железы и аксиллярной области, трехмерная реконструкция. Зона инъекции РФП ^{99m}Tc -сентискан при перитуморальном введении (тонкая стрелка); сигнальный лимфатический узел (толстая стрелка)

Fig. 1. SPECT/CT of the breast and axillary region, three-dimensional reconstruction. Injection zone of ^{99m}Tc -sentican radiopharmaceutical during peritumoral administration (thin arrow); sentinel lymph node (thick arrow)

Статические скintiграммы молочной железы и аксиллярной области в прямой и боковой проекциях зоны выполнялась на гамма-томографах Siemens Symbia T2, Siemens Intevo Bold, оснащенных параллельными низкоэнергетическими коллиматорами высокого разрешения (LEHR), размер матрицы 256×256 или 512×512 пикселей, коэффициент масштабирования (zoom) – 1,00 с набором счета не менее 400 000 импульсов. Положение пациента на столе при скintiграфии – лёжа на боку, с заведенными руками за голову. Скintiграфия проводилась через 40–60 минут после инъекции индикатора (рис. 2). В некоторых случаях для более детального определения локализации СЛУ проводилось гибридное обследование – ОФЭКТ/КТ с низкодозовой КТ по стандартным протоколам.

Определяли на радионуклидных изображениях зоны интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места его введения и очаги накопления РФП, соответствующие сторожевым лимфатическим узлам, проводили их подсчет.

Визуализируемые на скintiграммах СЛУ маркировали на коже (рис. 3) с помощью запатентованного нами устройства – «Устройство для наружного маркирования зон повышенного накопления радиофармацевтического препарата» (Патент на полезную модель RU 218690 U1) [8]. В качестве красителя использовался медицинский маркер Viscot Medical (США) [7].

Оперативное вмешательство проводилось не позднее 24 часов после введения радиофармпрепарата. Интраоперационный поиск СЛУ осуществлялся по нанесенным меткам на коже с помощью портативных гамма-зондов Gamma-Finder II или Радикал. Далее выполнялась би-

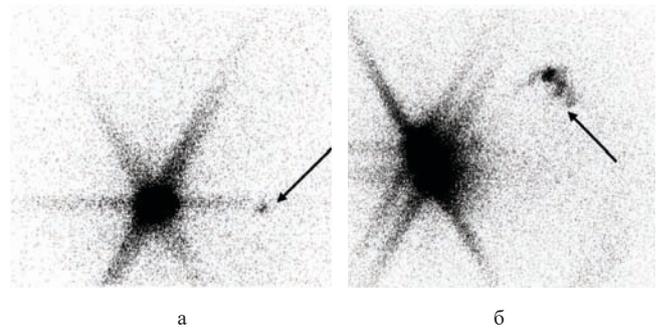


Рис. 2. Статическая скintiграмма молочной железы и аксиллярной области в боковой проекции. Зона инъекции РФП: перитуморальное введение (а), субареоларное введение (б), сторожевые лимфатические узлы (стрелка)

Fig. 2. Static scintigram of the breast and axillary region in the lateral projection. Injection area of radiopharmaceutical: peritumoral injection (a), subareolar injection (b), sentinel lymph nodes (arrow)



Рис. 3. Накожная маркировка сторожевого лимфатического узла
Fig. 3. Sentinel lymph node labeling

опсия СЛУ с последующим срочным гистологическим исследованием.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, по результату срочного гистологического заключения о статусе сторожевого лимфатического узла, хирург определял дальнейшую тактику в отношении аксиллярных лимфатических узлов.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в нашей стране зарегистрировано несколько радиофармацевтических препаратов предназначенных для проведения биопсии СЛУ: отечественного производства ^{99m}Tc -нанотех и ^{99m}Tc -сентискан; зарубежного производства – ^{99m}Tc -нанотоп. В клинической практике так же использовался РФП ^{99m}Tc -технефит [5].

Ранее нами было проведено сравнение возможностей радиофармацевтических препаратов ^{99m}Tc -нанотоп и ^{99m}Tc -технефит для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Было отмечено, что применение РФП ^{99m}Tc -нанотоп позволяет определить СЛУ в 100 % случаев уже через 15 мин после периареоларного введения препарата. Использование в клинической практике РФП ^{99m}Tc -нанотоп является более предпочтительным в сравнении с РФП ^{99m}Tc -технефит для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы [16]. В данной работе проведен анализ применения РФП ^{99m}Tc -сентискан для визуализации СЛУ на предоперационном этапе.

Оценены результаты срочного и планового гистологического исследования СЛУ при использовании отечественного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -сентискан:

- в первой группе радионуклидная визуализация СЛУ составила 100 %, среднее количество визуализируемых лимфатических узлов в данной группе – 2,2;

– во второй группе – 99,1 %, среднее количество визуализируемых лимфатических узлов – 2,6.

Количество СЛУ, выявленных в группах пациентов, представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение количества СЛУ в группах пациентов
Distribution of the number of SLNs in patient groups

Количество СЛУ	Перитуморальное введение РФП (n=61)	Субареолярное введение РФП (n=117)
1 СЛУ	16	18
2 СЛУ	25	41
3 СЛУ	14	32
4 СЛУ	5	16
5 СЛУ	1	5
6 СЛУ	0	4

Интраоперационное обнаружение и биопсия лимфатических узлов, в которых было отмечено накопление РФП, было успешно выполнено через 20–24 ч после введения РФП. В первой группе пациентов метастатическое поражение СЛУ выявлено в 8 случаях (13,1 %), а во второй группе – в 14 (11,9 %). Все выявленные СЛУ в обеих группах были обнаружены в подмышечной области на стороне опухолевого процесса.

Таким образом, полученные результаты использования отечественного РФП ^{99m}Tc-сентискан не уступают результатам радионуклидной визуализации СЛУ у пациентов с раком молочной железы с помощью других радиофармпрепаратов [16]. Но, с учётом расширенных показаний к применению радиофармпрепарата, стоимости и формы поставки наборов, отсутствию зависимости от зарубежных поставок, отечественный РФП ^{99m}Tc-сентискан является более предпочтительным для клинической практики.

Заключение

Оценена возможность препарата ^{99m}Tc-сентискан для выявления и биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

Использование отечественного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан позволяет визуализировать сторожевые лимфатические узлы у больных раком молочной железы и обнаружить их расположение в зависимости от пути введения в 99,1–100 % случаев. Метастатическое поражение сторожевых лимфатических узлов при гистологическом исследовании выявлено в 8 случаях (13,1 %) в первой группе, во второй группе – в 14 (11,9 %).

С учётом полученных результатов, а также расширенных показаний к применению радиофармпрепарата и стоимости наборов, отечественный РФП ^{99m}Tc-сентискан, является наиболее предпочтительным для применения в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кудратова Е.А., Федоров Н.М. Эпидемиология рака молочной железы в Тюменской области за период 2017–2021 гг. в условиях пандемии COVID-19 // Молодежная наука и современность: Материалы 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых. 2023. С.163–165. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=53959934>. (Дата обращения: 06.10.2023).
2. Нартокова А.С.Х., Койчужев А.А. Подмышечная лимфаденэктомия при оперативном лечении рака молочной железы. Опыт безректальной методики // Научный медицинский вестник Югры. 2022. Т.32, № 2. С.117–118. doi: 10.25017/2306-1367-2022-32-2-117-118.
3. Бабаева О.Г., Квон Т.Э., Шевченко К.Е., Сидоров С.В., Новиков С.С. Анализ безректальной и общей выживаемости при онкопластических и органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы // Исследования и практика в медицине. 2021. Т.8, № 4. С.65–71. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-6.
4. Kuru B. The Adventure of Axillary Treatment in Early Stage Breast Cancer // Eur. J. Breast Health. 2020. V.16, No. 1. P. 1–15. doi: 10.5152/ejbh.2019.5157.
5. Ермаков А.А., Зикиряходжаев А.Д., Лазутина Т.А., Леонтьев А.В., Волченко Н.Н., Беляков М.М., Каприн А.Д., Костин А.А. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «Технефит ^{99m}Tc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи // Злокачественные опухоли. 2016. Т.3, С. 63–76. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-63-76.
6. Eldaly A.S., Avila F.R., Torres-Guzman R.A., Maita K., Garcia J.P., Serrano L.P., Forte A.J. Radiomics and Artificial Intelligence in Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: a Systematic Review // Curr. Med. Imaging. 2023. V.19, No. 6. P. 564–578. doi: 10.2174/1573405618666220822093226.
7. Хуснутдинов Р.Д., Алехин Э.Н., Аверина Н.В., Елишев В.Г., Царев О.Н., Новоженев Я.В., Бородин Е.Р., Ершова Е.В. Визуализация сигнальных лимфатических узлов при периареолярном введении РФП у пациентов с раком молочной железы // Академический журнал Западной Сибири. 2016. Т.4, № 65. С. 40–41.
8. Тамразов Р.И., Неверова Е.Н., Павлова В.И., Аверина Н.В., Алехин Э.Н., Хуснутдинов Р.Д., Корабельников М.А. Устройство для наружного маркирования зон повышенного накопления радиофармацевтического препарата при радионуклидной визуализации. Патент на полезную модель 218690 U1, 06.06.2023. Заявка № 2022115871 от 10.06.2022.
9. Bobirca F., Leventer M., Georgescu D.E., Dumitrescu D.A., Alexandru C., Serban D., Valeanu L., Pătrașcu T., Bobircă A. Variability of Sentinel Lymph Node Location in Patients with Trunk Melanoma // Diagnostics (Basel). 2023. V.13, No. 17. P. 2790. doi: 10.3390/diagnostics13172790.
10. You J.Y., Lee E.S., Lim S.K., Kwon Y., Jung S.Y. Could Axillary Lymph Node Dissection Be Omitted in the Mastectomy Patient with Tumor Positive Sentinel Node? // Front Oncol. 2023. No. 13. P. 1181069. doi: 10.3389/fonc.2023.1181069.
11. Barker V.R., Naffouje S.A., Mallory M.A., Hoover S.A., Laronga C. Surgical Management of the Axilla in HR+/HER2- Breast Cancer in the Z1071 Era: A Propensity Score-Matched Analysis of the National Cancer Database // Ann. Surg. Oncol. 2023. doi: 10.1245/s10434-023-14029-7.
12. Muñoz-Alcaraz M.N., Jiménez-Vilchez A.J., Pélula-de Torres L.Á., Serrano-Merino J., García-Bustillo Á., Pardo-Hernández R., González-Bernal J.J., González-Santos J. Effect of Conservative Rehabilitation Interventions on Health-Related Quality of Life in Women with Upper Limb Lymphedema Secondary to Breast Cancer: A Systematic Review // Healthcare (Basel). 2023. V.11, No. 18. P. 2568. doi: 10.3390/healthcare11182568.
13. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer // Ann. Surg. 1994. V.220, No. 3. P. 391–398. doi: 10.1097/0000658-199409000-00015.
14. McIntosh S.A., Purushotham A.D. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer // Br. J. Surg. 1998. V.85, No. 10. P. 1347–1356. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00934.x.
15. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., Viale G., Zurrada S., Bedoni M., Costa A., de Cicco C., Geraghty J.G., Luini A., Sacchini V., Veronesi P. Sentinel-Node Biopsy to Avoid Axillary Dissection in Breast Cancer with Clinically Negative Lymph-Nodes // Lancet. 1997. V.349, No. 9069. P. 1864–1867. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01004-0.
16. Хуснутдинов Р.Д., Алехин Э.Н., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Аверина Н.В., Бородин Е.Р., Новоженев Я.В., Тэффенберг Д.В., Басова Т.С. Опыт применения радиофармацевтических препаратов ^{99m}Tc-нанотоп и ^{99m}Tc Технефит при визуализации сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы // Научный форум. Сибирь. 2020. Т.6, № 1. С. 42–43.

REFERENCES

- Kudratova E.A., Fedorov N.M. Epidemiology of Breast Cancer in the Tyumen Region for the Period 2017-2021 During the COVID-19 Pandemic. *Molodezhnaya Nauka i Sovremennost: Materialy 88 Mezhdunarodnoy Nauchnoy Konferencii Studentov i Molodyh Uchenykh* = Youth science and modernity. Materials of the 88th International Scientific Conference of Students and Young Scientists. 2023. P. 163-165. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=53959934>. (Access date: 06.10.2023) (In Russ.).
- Nartokova A.S.Kh., Koychuyev A.A. Axillary Lymphadenectomy in Surgical Treatment of Breast Cancer. Experience Without Drainage Technique. *Nauchnyy Medicinskiy Vestnik Yugry*. 2022;32:2:117-118 doi: 10.25017/2306-1367-2022-32-2-117-118 (In Russ.).
- Babayeva O.G., Kvon T.E., Shevchenko K.Yu., Sidorov S.V., Novikov S.S. Analysis of Relapse-Free and Overall Survival in Oncoplastic and Organ-Preserving Surgeries in Patients with Breast Cancer. *Issledovaniya i Praktika v Medicine* = Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8:4:65-71. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-6 (In Russ.).
- Kuru B. The Adventure of Axillary Treatment in Early Stage Breast Cancer. *Eur. J. Breast Health*. 2020;16;1:1-15. doi: 10.5152/ejbh.2019.5157.
- Ermakov A.A., Zikiryahodzhayev A.D., Lazutina T.A., Leontyev A.V., Volchenko N.N., Belyakov M.M., Kaprin A.D., Kostin A.A. Sentinel Lymph Nodes Biopsy in Early Breast Cancer and Melanoma Patients Using "Tehnefit 99mTc" Radioactive Colloid Technetium 99mTc. *Zlo-kachestvennyye Opuholi* = Malignant Tumours. 2016;3:63-76. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-63-76 (In Russ.).
- Eldaly A.S., Avila F.R., Torres-Guzman R.A., Maita K., Garcia J.P., Serrano L.P., Forte A.J. Radiomics and Artificial Intelligence in Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: a Systematic Review. *Curr. Med. Imaging*. 2023;19;6:564-578. doi: 10.2174/1573405618666220822093226.
- Khusnutdinov R.D., Alekhin E.N., Averina N.V., Elishev V.G., Tsarev O.N., Novozhenov Y.V., Borodina E.R., Ershova E.V. Sentinel Lymph Nodes Imaging with the Use of Periareolar Injection of Imaging Agent to Patients with Breast Cancer. *Akademicheskij Zhurnal Zapadnoy Sibiri* = Academic Journal of West Siberia. 2016;4:65:40-41 (In Russ.).
- Tamrazov R.I., Neverova E.N., Pavlova V.I., Averina N.V., Alekhin E.N., Khusnutdinov R.D., Korabelnikov M.A. Device for External Marking of Areas of Increased Accumulation of Radiopharmaceuticals with Radionuclide Imaging. Utility Model Patent 218690 U1, 06.06.2023. Application No. 2022115871 dated 06/10/2022 (In Russ.).
- Bobirca F., Leventer M., Georgescu D.E., Dumitrescu D.A., Alexandru C., Serban D., Valeanu L., Pătrașcu T., Bobircă A. Variability of Sentinel Lymph Node Location in Patients with Trunk Melanoma. *Diagnostics* (Basel). 2023;13;17:2790. doi: 10.3390/diagnostics13172790.
- You J.Y., Lee E.S., Lim S.K., Kwon Y., Jung S.Y. Could Axillary Lymph Node Dissection Be Omitted in the Mastectomy Patient with Tumor Positive Sentinel Node? *Front Oncol*. 2023;13:1181069. doi: 10.3389/fonc.2023.1181069.
- Barker V.R., Naffouje S.A., Mallory M.A., Hoover S.A., Laronga C. Surgical Management of the Axilla in HR+/HER2- Breast Cancer in the Z1071 Era: A Propensity Score-Matched Analysis of the National Cancer Database. *Ann. Surg. Oncol*. 2023. doi: 10.1245/s10434-023-14029-7.
- Muñoz-Alcaraz M.N., Jiménez-Vilchez A.J., Pélula-de Torres L.Á., Serrano-Merino J., García-Bustillo Á., Pardo-Hernández R., González-Bernal J.J., González-Santos J. Effect of Conservative Rehabilitation Interventions on Health-Related Quality of Life in Women with Upper Limb Lymphedema Secondary to Breast Cancer: A Systematic Review. *Healthcare* (Basel). 2023;11;18:2568. doi: 10.3390/healthcare11182568.
- Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Ann. Surg*. 1994;220;3:391-398. doi: 10.1097/00000658-199409000-00015.
- McIntosh S.A., Purushotham A.D. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. *Br. J. Surg*. 1998;85;10:1347-1356. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00934.x.
- Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., Viale G., Zurrida S., Bedoni M., Costa A., de Cicco C., Geraghty J.G., Luini A., Sacchini V., Veronesi P. Sentinel-Node Biopsy to Avoid Axillary Dissection in Breast Cancer with Clinically Negative Lymph-Nodes. *Lancet*. 1997;349:9069:1864-1867. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01004-0.
- Khusnutdinov R.D., Alekhin E.N., Fedorov N.M., Zotov P.B., Averina N.V., Borodina E.R., Novozhenov Y.V., Teffenberg D.V., Basova T.S. Visualization of Sentinel Lymph Nodes Using Radiopharmaceutical «Nanotop 99mTc» «Tehnefit 99mTc» in Patients with Breast Cancer. *Scientific Forum. Siberia*. 2020;6;1:42-43 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Тамразов Р.И.: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследования; написание и научное редактирование текста; Хуснутдинов Р.Д.: разработка дизайна исследования, проведение исследования, разработка и модификация методик исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание и научное редактирование текста; Алехин Э.Н.: разработка дизайна исследования, проведение исследования, разработка и модификация методик исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание и научное редактирование текста; Аверина Н.В.: проведение исследования, разработка и модификация методик исследования; Пышкина Ю.С.: сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание и научное редактирование текста; Пашков Д.А.: проведение исследования, разработка и модификация методик исследования.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Tamrazov R.I.: development of the research concept, development of the research design; writing and scientific editing of the text; Khusnutdinov R.D.: development of research design, conduct of research, development and modification of research methods, collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text; Alekhin E.N.: development of research design, conduct of research, development and modification of research methods, collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text; Averina N.V.: conducting research, developing and modifying research methods; Pyshkina Yu.S.: collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text; Pashkov D.A.: conducting research, developing and modifying research methods.

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

И.О. Томашевский, О.С. Корникова

ЗНАЧЕНИЕ ОФЭКТ/КТ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКИ КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, ПЕРФУЗИИ И КОНТРАКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

Контактное лицо: Игорь Остапович Томашевский, e-mail: tomash_io@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить частоту встречаемости кальциноза коронарных артерий и его влияние на перфузию и контрактильную функцию миокарда у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы: У 141 женщины с ишемической болезнью сердца (ИБС) была проведена одновременная оценка кальциноза коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции при использовании ^{99m}Tc-технетрила методом ОФЭКТ/КТ с ЭКГ-синхронизацией и РКТ-коррекцией ослабления излучения, а также с сопоставлением данных ОФЭКТ/КТ с результатами электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ), клиническим и биохимическим анализами крови.

Результаты: Из 141 обследованных женщин с ИБС кальциноз коронарных артерий был выявлен у 33 (23 %): в возрасте старше 55 лет (M=67 лет с колебаниями от 58 до 83 лет) – у 25 (17, 7 %), в возрасте 41 – 55 лет (M=50 с колебаниями от 46 до 54 лет) – у 7 (4,6 %), в возрасте 25–40 лет – у одной женщины 35 лет (0,7 %). Интервал показателей кальциевого индекса в соответствии со шкалой Agatston был установлен следующим: при максимальной степени > 400 – у 6 женщин (4,2 % от всех обследованных); при 101–400 – у 9 (6,4 %); при 11–100 – у 17 (12,0 %); при 1–10 – у одной женщины (0,7 %); при минимальной степени – 0 – у 108 женщин (76,7 % от всех обследованных). При наличии кальциноза максимальной степени (> 400 единиц) выявлено незначительное достоверное снижение перфузии, увеличения фракции выброса и длительности диастолы.

Заключение: Использование ОФЭКТ/КТ с ЭКГ-синхронизацией и РКТ-коррекцией излучения у 141 женщин с ИБС позволило выявить кальциноз коронарных артерий у 23 %.

Ключевые слова: женщины, ишемическая болезнь сердца, ОФЭКТ/КТ, миокард, кальциноз коронарных артерий, перфузия, контрактильная функция

Для цитирования: Томашевский И.О., Корникова О.С. Значение ОФЭКТ/КТ для одновременной оценки кальциноза коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции миокарда у женщин с ишемической болезнью сердца // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С.88–91. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-88-91

I.O. Tomashevsky, O.S. Kornikova

The Importance of SPECT/CT in Simultaneous Assessment of Calcinosi s of Coronary Arteries, Perfusion and Contractile Function of the Myocardium among Females with Coronary Heart Disease

Central Clinical Hospital RZD-Medicine, Moscow, Russia

Contact person: Igor Ostapovich Tomashevsky, e-mail: tomash_io@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the frequency of calcinosis of coronary arteries and its effect on myocardial perfusion and contractile function among females with coronary heart disease (CHD).

Material and methods: A survey was conducted among 141 females with coronary heart disease (CHD): simultaneous assessment of coronary artery calcinosis, perfusion and contractile function with ^{99m}Tc-technetрил SPECT/CT with ECG-synchronization and X-ray radiation correction, as well as comparison of data with the results of electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO-CG), clinical and biochemical blood tests.

Results: Coronary artery calcinosis was detected in 33 (23 %) females with coronary heart disease (CHD) out of all patients identified: over the age of 55 years (M = 67 years with variations from 58 to 83 years) – in 25 (17.7 %), aged 41–55 years (M = 50 years with variations from 46 to 54 years) – in 7 (4.6 %), at the age of 25–40 years – in one female 35 years (0.7 %). The Agatston calcium score interval was set as follows: at the maximum degree > 400 – for 6 females (4.2 % of all surveyed); at 101–400 – in 9 (6.4 %); at 11–100 – in 17 (12.0 %); at 1–10 – in one female (0.7 %); with a minimum degree of 0 – in 108 females (76.7 % of all surveyed). In the presence of maximum degree of calcinosis (> 400 units), a slight significant decrease in perfusion, an increase in ejection fraction and diastole duration was revealed.

Conclusion: The use of combined SPECT/CT with ECG synchronization and CT radiation correction technology in 141 females with coronary artery disease made it possible to identify coronary artery calcinosis in 23 % of patients.

Keywords: females, coronary heart disease, SPECT/CT, myocardium, calcinosis of coronary arteries, perfusion, contractile function of the myocardium

For citation: Tomashevsky IO, Kornikova OS. The Importance of SPECT/CT in Simultaneous Assessment of Calcification of Coronary Arteries, Perfusion and Contractile Function of the Myocardium among Females with Coronary Heart Disease. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):88–91. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-88-91

Введение

Несмотря на достижения в кардиологии за последние годы, сохраняется традиционное «первенство» кардиологических и сосудистых заболеваний по показателю инвалидизации населения во всем мире [1]. Сердечно-сосудистые заболевания, более 2/3 которых составляют ишемическая болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических артерий, обусловленные атеросклерозом, остаются главной причиной смертности. При столь высокой общей заболеваемости ИБС, прежде всего обусловленной коронарным атеросклерозом, обширную когорту в ее структуре составляют пациенты с особой формой – микрососудистой стенокардией, проявляющейся болевым синдромом в грудной клетке при ангиографически неизмененных или малоизмененных коронарных артериях, которые определяются, по данным разных авторов, у 10 % и более 30 % больных с симптомами стенокардии. Для европейской популяции частота встречаемости хронических спазмов коронарных артерий считается порядка 2–3 % (у мужчин в несколько раз чаще, чем у женщин) однако в Японии этот диагноз выставляют до 40 % случаев госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии [2–5].

При диагностике ИБС на сегодняшний день состояние микроциркуляции миокарда в клинической практике можно оценивать косвенно, с помощью неинвазивных технологий определения резерва миокардиального кровотока и коронарного резерва: радионуклидных методов (ОФЭКТ, ПЭТ), высокочастотной трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для оценки состояния систолической и диастолической функций миокарда применяются Эхо-КГ, МРТ и синхронизированные с ЭКГ радионуклидные методы: радионуклидная вентрикулография, синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография. В последние годы появились гибридные томографы, позволяющие проводить рентгеновскую компьютерную томографию и однофотонную эмиссионную томографию любого органа, в том числе и сердца. Эти приборы дают возможность за одно исследование оценивать показатели кальциевого индекса коронарных артерий, а также после дополнительного внутривенного введения радиофармпрепарата (например, ^{99m}Tc -технетрил) определять перфузию, состояния систолической и диастолической функций миокарда с ЭКГ-синхронизацией и РКТ коррекцией гамма-излучения, что существенно увеличивает точность гибридного исследования [6, 7].

Считается, что увеличенный кальциевый индекс коронарных артерий является самым высоким фактором риска будущих осложнений ИБС, выше, чем все остальные факторы вместе взятые (увеличение показателей общего холестерина и липопротеинов высокой плотности в крови, наличие сахарного диабета, табакокурение, артериальная гипертензия) [8, 9]. Следует подчеркнуть, что частота встречаемости повышенного кальциевого индекса коронарных артерий и влияние увеличенного кальциноза коронарных артерий на перфузию и контрактильную функцию при ИБС у женщин изучено недостаточно.

Цель настоящей работы – изучить частоту встречаемости кальциноза коронарных артерий и его влияние на

перфузию и контрактильную функцию миокарда у женщин с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

Была обследована 141 женщина с ИБС в возрасте от 30 до 83 лет. Для постановки диагноза использовались электрокардиография, эхокардиография, клинический и биохимический анализ крови. Всем обследованным была проведена оценка кальциноза коронарных артерий по результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) на гибридном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе, совмещённом с рентгеновским компьютерным томографом (ОФЭКТ/КТ). ОФЭКТ/КТ проводилась в покое на гибридном томографе SymbiaT16 фирмы Siemens с отечественным радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -технетрил с ЭКГ-синхронизацией и РКТ-коррекцией ослабления гамма-излучения.

У всех обследованных оценивались следующие показатели: при РКТ – 4 показателя: кальциноз коронарных артерий в передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, в правой венечной артерии, в огибающей ветви левой венечной артерии, суммарный показатель кальциноза; при ОФЭКТ – 1 показатель перфузии в виде суммы баллов при аккумуляции радиофармпрепарата миокардиальной тканью в покое по 5 балльной шкале (нормальные значения – 0) и 6 показателей функции: подвижность сердечной стенки (нормальные значения – 0); систоло-диастолическое утолщение (нормальные значения – 0); фракция выброса левого желудочка (нормальные значения > 50 %); пиковая объемная скорость изгнания крови из полостей сердца – параметр, который определяет состояние систолической функции миокарда (нормальные значения 2–3 КДО/с); средняя скорость наполнения левого желудочка в первую треть диастолы – считается наиболее чувствительным показателем, первым реагирует на нарушения диастолической функции, оценивает раннюю, активную фазу наполнения ЛЖ (нормальные значения 1,5–2 КДО/с); длительность диастолы – показатель характеризует диастолическую дисфункцию (нормальные значения 100–150 мс).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Количественные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (средняя величина \pm стандартное отклонение).

Результаты и обсуждение

Из 141 обследованных методом ОФЭКТ/КТ женщин кальциноз коронарных артерий был выявлен у 33 (23 %): в возрасте старше 55 лет ($M=67$ лет с колебаниями от 58 до 83 лет) – у 25 (17,7 %), в возрасте 41–55 лет ($M=50$ с колебаниями от 46 до 54 лет) – у 7 (4,6 %), в возрасте 25–40 лет – у одной женщины 35 лет (0,7 %). Интервал показателей кальциевого индекса в соответствии со шкалой Agatston был установлен следующим: при максимальной степени > 400 единиц – у 6 женщин (4,2 % от всех обследованных); при 101–400 единиц – у 9 (6,4 %); при 11–100 единиц – у 17 (12,0 %); при 1–10 единиц – у одной женщины (0,7 %); при минимальной степени – 0 единиц – у 108 женщин (76,7 % от всех обследованных).

У больных с кальцинозом коронарных артерий и без такового сумма баллов для аккумуляции радиофармпре-

парата миокардиальной тканью в покое по 5-балльной шкале (СПБ) колебалась у большинства обследованных от 5 до 8 (см. табл. 1, № п/п 1, 2, 4), что свидетельствовало о начальной степени нарушения перфузии, за исключением 17 женщин с показателями кальциевого индекса от 11 до 100 единиц (см. табл.1 № п/п 3), у которых показатели СПБ составили ($M \pm SD$) 3 ± 2 (при норме 3 и менее) и были достоверно ниже, по сравнению с таковыми при кальциевом индексе коронарных артерий максимальной степени (> 400 единиц), что свидетельствовало об отсутствии нарушения перфузии у этих 17 женщин.

Следует подчеркнуть, что при кальциевом индексе коронарных артерий максимальной степени (> 400 единиц) показатель фракции выброса (ФВ) левого желудочка достоверно увеличен по сравнению с таковым при кальциевом индексе коронарных артерий минимальной (0 единиц) степени (см. табл. 1, № п/п 1 и 3) что можно объяснить компенсаторным увеличением ФВ при начальной степени снижения миокардиального кровотока, установленного по СПБ (см. табл. 1, № п/п 1), которое составляет 8 ± 2 при норме 3 и менее. Это увеличение ФВ по-видимому повышает скорость миокардиального кровотока, восстанавливающую метаболизм миокарда, который незначительно снижен по результатам оценки перфузии. При этом показатели, определяющие систолическую и диастолическую функцию миокарда (пиковая объемная скорость изгнания крови из полостей сердца, средняя скорость наполнения левого желудочка в первую треть диастолы, длительность диастолы) достоверно не меняются, что ещё раз свидетельствует о начальной степени снижения миокардиального кровотока, не влияющего на сократительную функцию миокарда.

Однако при сравнении длительности диастолы (ДД) у больных с кальциевым индексом коронарных артерий максимальной степени (> 400 единиц) и минимальной степени (0 единиц) ДД достоверно повышена с кальциевым индексом коронарных артерий максимальной степени, что указывает на наличие диастолической дисфункции (см. табл.1, № п/п 1 и 4). Кроме того, у этой группы обследованных достоверно повышены СБП и ФВ, но достоверно не меняются показатели пиковой

объемной скорости изгнания крови из полостей сердца (ПИС) и средней скорости наполнения левого желудочка в первую треть диастолы (СНЖ/3).

Таким образом, на основании проведенного исследования 141 женщины с ИБС в возрасте от 30 до 83 лет, кальциноз коронарных артерий выявлен у 23 % обследованных, причём чаще всего он встречался в возрастной группе старше 55 лет (17,7 %), реже – в возрастной группе 41–55 лет (4,6 %), очень редко – в возрастной группе 25–40 лет (0,7 %).

У обследованных нами женщин с увеличением кальциноза коронарных артерий снижается перфузия (следовательно и кровоток) мышцы сердца, и это снижение перфузии становится достоверным при максимальной степени кальциноза (> 400 единиц) по сравнению с нулевой степенью, а также при кальциевом индексе коронарных артерий 11–100 единиц. При этом увеличивается длительность диастолы и показатель фракции выброса, что по-видимому позволяет компенсировать небольшое снижение перфузии, которое не ощущается обследованными. Полученные результаты исследования уровня кальция в коронарных артериях с подозрением на ишемическую болезнь сердца и его связь с ишемией миокарда совпадают с работой Xiaoliang Shao et al, в которой было выявлено, что показатели кальция в коронарных артериях слабо коррелировали с ишемией миокарда [10].

Заключение

Применение у больных с ИБС гибридной технологии ОФЭКТ/РКТ с ЭКГ – синхронизацией и РКТ коррекцией излучения позволяет за одно исследование оценить кальциноз коронарных артерий и в сочетании с внутривенным введением радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрил определить характер, распространенность и выраженность нарушений перфузии, верифицировать ишемию миокарда и одновременно оценить контрактильную функцию. У женщин в возрасте от 41 до 55 лет и старше 55 лет с наличием кальциноза максимальной степени (> 400 единиц) выявлено незначительное достоверное снижение перфузии, увеличения фракции выброса и длительности диастолы.

Таблица 1

Показатели кальциевого индекса коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции левого желудочка ($M \pm SD$) у женщин с ишемической болезнью сердца, одновременно полученные методом ОФЭКТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -технетрил

Indicators of the calcium index of the coronary arteries, perfusion and contractile function of the left ventricle ($M \pm SD$) in women with coronary heart disease, obtained sequentially by SPECT/CT with the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -technetritil

№ п/п	Ч	КИКА	СБП	ФВ	ПИС	СНЖ/3	ДД
1	6	> 400	8 ± 2	85 ± 10	$-4,1 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	223 ± 66
2	9	101–400	5 ± 4	76 ± 13	$-3,8 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,5$	189 ± 50
3	17	11–100	$3 \pm 2^*$	$70 \pm 13^*$	$-3,4 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,3$	163 ± 33
4	108	0	$5 \pm 2^*$	$73 \pm 1^*$	$-3,2 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,4$	$131 \pm 19^*$

Примечание: № п/п – номер по порядку; Ч – число обследованных; КИКА – показатель кальциевого индекса коронарных артерий в единицах (нормальные значения – ≤ 3); СБП – сумма баллов для аккумуляции радиофармпрепарата миокардиальной тканью в покое по 5-балльной шкале (нормальные значения – 0); ФВ – фракция выброса левого желудочка (нормальные значения > 50 %); ПИС – пиковая объемная скорость изгнания крови из полостей сердца (нормальные значения 2–3 КДО/с); СНЖ/3 – средняя скорость наполнения левого желудочка в первую треть диастолы (нормальные значения 1,5–2 КДО/с); ДД – длительность диастолы (нормальные значения 100–150 мс); * – достоверное отличие (при $p < 0,05$) показателей перфузии и контрактильной функции левого желудочка при сравнении порядковых номеров 2, 3, 4 с номером 1

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. и др. Структурно-функциональное состояние сердца и эффективность ингибитора АПФ периндоприла у больных сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма гена АПФ // Кардиология. 2000. № 1. С. 35–37.
2. Cannon R.O. Microvascular Angina and the Continuing Dilemma of Chest Pain with Normal Coronary Angiograms // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. No. 54. P. 877–885.
3. Cannon P.J., Dell R.B., Dwyer E.M.Jr. Measurement of Regional Myocardial Perfusion in Man with 133 Xenon and a Scintillation Camera // J. Clin. Invest. 1971. No. 51. P. 964–977.
4. Campisi R. Noninvasive Assessment of Coronary Microvascular Function in Women at Risk for Ischemic Heart Disease // Int. J. ClinPract. 2008. V.62, No. 2. P. 300–307.
5. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation // Eur. Heart. J. 2021. No. 42. P. 1289–1367.
6. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиологический вестник. 2012. Т.7, № 2 (XIX). С. 10–16.
7. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск: СГТ, 2010.
8. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца: Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2006. С. 1225–1242.
9. Рудой А.С., Загашвили И.В. Микроваскулярная стенокардия // Военная медицина. 2013. № 1. С. 143–148.
10. Xiaoliang Shao, Xiaoliang Shao, Yuetao Wang, Ruijue Zhou, Jianfeng Wang. Characteristics of Coronary Artery Calcium in Chinese Patients with Suspected Coronary Artery Disease and Its Relationship with Myocardial Ischemia // Journal of Nuclear Medicine. 2016. V.57, No. 2. P. 339.

REFERENCES

1. Tereshchenko S.N., Kobalava Zh.D., Moiseyev V.S., et al. Structural and Functional State of the Heart and the Effectiveness of the ACE Inhibitor Perindopril in Patients with Heart Failure Depending on the Polymorphism of the ACE Gene. *Kardiologiya = Kardiologiya*. 2000;1:35–37 (In Russ.).
2. Cannon R.O. Microvascular Angina and the Continuing Dilemma of Chest Pain with Normal Coronary Angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:877–885.
3. Cannon P.J., Dell R.B., Dwyer E.M.Jr. Measurement of Regional Myocardial Perfusion in Man with 133 Xenon and a Scintillation Camera. *J. Clin. Invest.* 1971;51:964–977.
4. Campisi R. Noninvasive Assessment of Coronary Microvascular Function in Women at Risk for Ischemic Heart Disease. *Int. J. ClinPract.* 2008;62;2:300–307.
5. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur. Heart. J.* 2021;42:1289–1367.
6. Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomyany V.V., Sergiyenko V.B. Comparison of the Results of Stress Tests, Data from Single-Photon Emission Computed Tomography of the Myocardium and Coronary Angiography in Patients with Coronary Heart Disease. *Kardiologicheskiy Vestnik = Russian Cardiology Bulle.* 2012;7;2:10–16 (In Russ.).
7. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. *Natsionalnoye Rukovodstvo po Radionuklidnoy Diagnostike = National Guidelines for Radionuclide Diagnostics.* Tomsk Publ., 2010 (In Russ.).
8. Oganov R.G., Fomina I.G. *Bolezni Serdtsa = Heart Disease: A Guide for Doctors.* Moscow, Litterra Publ., 2006. P. 1225–1242 (In Russ.).
9. Rudoy A.S., Zagashvili I.V. Microvascular Angina. *Voyennaya Meditsina.* 2013;1:143–148 (In Russ.).
10. Xiaoliang Shao, Xiaoliang Shao, Yuetao Wang, Ruijue Zhou, Jianfeng Wang. Characteristics of Coronary Artery Calcium in Chinese Patients with Suspected Coronary Artery Disease and Its Relationship with Myocardial Ischemia. *Journal of Nuclear Medicine.* 2016;57;2:339.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. В разработке концепции, дизайна, теоритической основы, модификацией методик исследования принимал участие Томашевский И.О. В сборе и анализе литературного материала, статистической обработке данных, написании и научном редактировании текста принимала участие Корникова О.С.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. I.O. Tomashevsky took part in the development of the concept, design, theoretical basis, modification of research methods. O. Kornikova took part in the collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text.

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

С.А. Сыпко, Г.Н. Бобов, В.Э. Введенский, А.В. Назаренкова

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ Pu-239 В ПЕЧЕНИ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙТРОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Владимир Эдуардович Введенский, e-mail: vvedensky@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение микрораспределения частиц ^{239}Pu в тканях печени работников ПО «Маяк». Это является продолжением работ по изучению микрораспределения частиц ^{239}Pu в тканях легких работников ПО «Маяк», выполненных ранее и опубликованных.

Материал и методы: Для исследования распределения размеров наночастиц ^{239}Pu использовался нейтронно-индуцированный метод детектирования треков частиц, возникающих при делении атомов ^{239}Pu . В ЮУрИБФ данный метод был усовершенствован, оптимизирован и адаптирован для исследования микрораспределения плутония в биологических тканях. Исследования образцов печени было начато в 2020 г. Были выбраны материалы для исследования микрораспределения плутония в печени из Радиологического репозитория тканей человека ЮУрИБФ. В рамках поиска современных образцов ткани печени были получены парафиновые блоки из Воронежского областного патологоанатомического бюро и из Областной больницы № 3 г. Тобольска.

Нанесение образцов печени на кварцевые трековые детекторы и сборка их в определенном порядке в пластиковый контейнер для дальнейшего облучения в реакторе ИРМ производилась аналогично образцам легких. Использовались стандартные патологогистологические методики. Толщина срезов печени 5 мкм.

Основной подсчет треков производили по результатам 36-минутного травления. Подсчитывали одиночные треки и звезды. Звезды с большой плотностью треков, для которых невозможно было произвести подсчет, подсчитывали по результатам 9-минутного травления либо напрямую, если все треки были различимы, либо в соответствии с патентом на изобретение RU 2733491 C2, который позволяет рассчитать число треков в звезде по различимым периферическим трекам.

Результаты: Проведена количественная оценка микрораспределения плутония в печени у трех бывших работников ПО «Маяк», контактировавших с соединениями плутония, с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения. Размеры обнаруженных в печени частиц $^{239}\text{PuO}_2$ не превысили 20 нм. Также проведены исследования образцов печени жителей из Озерска, Тобольска, Воронежа, не работавших на ПО «Маяк». Плотности треков, обусловленных делением природного урана и плутония, содержащихся в биологических тканях, различались не более чем в 2 раза для фоновых случаев, взятых из разных регионов. Произведено сравнение с результатами аналогичного исследования, проведенного в ЮУрИБФ менее чувствительным автордиографическим методом измерения. Настоящее исследование показало, что большая часть активности плутония содержится в печеночных дольках.

Ключевые слова: плутоний, нейтронно-индуцированный метод измерения, наночастица, микрораспределение, печень, ПО «МАЯК»

Для цитирования: Сыпко С.А., Бобов Г.Н., Введенский В.Э., Назаренкова А.В. Исследование микрораспределения Pu-239 в печени работников ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 92–104. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-92-104

S.A. Sytko, G.N. Bobov, V.E. Vvedensky, A.V. Nazarenkova

Study of ^{239}Pu Microdistribution in Liver of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: V.E. Vvedensky, e-mail: vvedensky@subi.su

ABSTRACT

Purpose: Conducted research was aimed at studying of microdistribution of ^{239}Pu particles in liver tissues of former MAYAK PA workers. Current research is a continuation of studies of microdistribution of ^{239}Pu particles in lung tissues of former MAYAK PA workers that were conducted earlier and published.

Material and methods: Neutron-induced track method was utilized for studying the distribution of sizes of ^{239}Pu nanoparticles. At Southern Urals Biophysics Institute this method was improved, optimized and adapted for studying of plutonium microdistribution in biological tissues.

Liver samples studying started in 2020. Samples were chosen from Radiobiology Human Tissue Repository SUBI. Liver samples from Voronezh regional pathology and anatomical bureau and Tobolsk regional hospital #3 were obtained within the search of contemporary liver tissues.

Application of liver samples on track detectors and their assembling into plastic box for following irradiation in nuclear reactor at Joint stock company "Institute of Nuclear Materials" was provided similarly to lung samples. Standart pathohistological techniques were applied. The thickness of liver slides was 5 micrometers.

Basic track count was conducted on the results of 36-minute etching. Single tracks and stars were counted. Stars with high density of tracks that exceeded counting abilities were counted on the results of 9-minute etching either directly (if all tracks were distinct) or in accordance with patent for invention RU 2733491 C2 that enables to calculate the number of tracks in a star by distinct peripheral tracks.

Results: This study quantitatively compares ^{239}Pu microdistribution in liver of three deceased former Mayak PA workers who were exposed to ^{239}Pu by inhalation and three deceased subjects who had been never employed at Mayak PA (from Ozyorsk, Voronezh, Tobolsk). The comparison is made utilizing neutron-activation method of measurement. The results are compared to the results of less-sensitive autoradiographic method. The study demonstrated that the most of ^{239}Pu activity in liver is concentrated in liver lobules. $^{239}\text{PuO}_2$ nanoparticles found didn't exceed the size of 20 nm. Track density for three liver samples of subjects who had been never employed at Mayak PA differed for less than two times.

Keywords: *Plutonium, neutron-activation measurement method, nanoparticles, microdistribution, liver, Mayak PA*

For citation: Sypko SA, Bobov GN, Vvedensky VE, Nazarenkova AV. Study of ^{239}Pu Microdistribution in Liver of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(1):92–104. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-92-104

Введение

Исследования дисперсного состава промышленных α -излучающих аэрозолей воздуха рабочих помещений плутониевого завода показали наличие т.н. мелкодисперсной фракции радиоактивных аэрозолей [1]. Литературные данные свидетельствуют о существовании фракции субмикронных радиоактивных аэрозолей в воздухе рабочих помещений предприятий ядерного топливного цикла [2]. Собственные исследования ЮУрИБФ показали, что в суммарную удельную активность промышленных α -излучающих аэрозолей воздуха рабочих помещений наночастицы вносят значимый вклад [3].

Представленные исследования были направлены на изучение микрораспределения частиц ^{239}Pu в тканях печени работников ПО «Маяк». Это является продолжением работ по изучению микрораспределения частиц ^{239}Pu в тканях легких работников ПО «Маяк», выполненных ранее и опубликованных в [4].

Для исследования распределения размеров наночастиц ^{239}Pu использовался нейтронно-индуцированный метод детектирования треков. Описание нейтронно-индуцированного метода для измерения наночастиц диоксида ^{239}Pu приведено в работах [5, 6]. В ЮУрИБФ данный метод был усовершенствован, оптимизирован [7–10] и адаптирован для исследования микрораспределения плутония в биологических тканях [4].

Материал и методы

Исследования образцов печени было начато в 2020 г. При выборе материала для исследования микрораспределения плутония в печени учитывали опыт предыдущих исследований [11–13], проведенных в ЮУрИБФ, а также следующие моменты:

- для сравнения содержания и микрораспределения плутония в печени и легких необходимо исследовать образцы печени тех же субъектов, для которых ранее проводили исследование легких. Этот аспект относится как к бывшим работникам ПО «Маяк», так и к фоновым случаям;
- в случае отсутствия образцов печени субъектов, для которых были проведены исследования микрораспределения плутония в легких, необходимо подобрать аналогичные по годам жизни и (для бывших работников ПО «Маяк») с аналогичным содержанием плутония в организме;
- необходимо принимать во внимание случаи, для которых ранее отбирались ткани помимо легких.

По собственным исследованиям, для фоновых случаев – жителей территории нынешнего Озерска – расчетная доля треков от плутония в легких была незначительной от общего числа треков. Для понимания происхождения треков фоновых случаев необходимо исследовать

образцы тканей людей, проживавших в местах, не подвергавшихся воздействию актинидов.

Из Радиологического репозитория тканей человека ЮУрИБФ были выбраны следующие случаи, представленные в табл. 1. Профмаршруты работников представлены в табл. 2. В табл. 3 представлена информация из протоколов патологогистологических исследований для выбранных случаев.

Таблица 1

Случаи, выбранные из Радиологического репозитория тканей человека ЮУрИБФ

Persons chosen from Russian Radiobiology Human Tissue Repository (RRHTR)

Номер регистранта	Годы жизни	Содержание Pu, Бк (Данные ЮУрИБФ)			
		в организме	в легких	в скелете	в печени
Бывшие сотрудники ПО «Маяк»					
153	1913–1980	182,41	1,85	161,69	4,07
4118	1934–2004	115,81	12,58	48,47	35,15
196	1931–1982	1513,3	140,23	666	503,2
Фоновые случаи (Озерск)					
4097	1935–2003	–	–	–	–
636	1920–1992	–	–	–	–

Вне Репозитория тканей человека ЮУрИБФ был осуществлен поиск образцов тканей человека по следующим критериям. Во-первых, это ткани с минимально возможным содержанием техногенных актинидов. Под это условие подошли бы образцы ткани, фиксированные в доядерную эпоху – до 1945 г. Во-вторых, это ткани людей одного возраста на момент смерти с исследуемыми случаями бывших сотрудников ПО «Маяк», проживавших в других регионах. Желательно, чтобы годы жизни приблизительно совпадали с исследуемыми случаями бывших работников ПО «Маяк» – 1913–1980, 1934–2004, 1931–1982, либо имели приблизительно тот же возраст на момент смерти – 67–69 и 50 лет. Исследование таких образцов тканей позволило бы оценить вклад урана в общее число треков на детекторах.

Изначально было очевидно, что найти материал тканей доядерной эпохи представляется маловероятным. Фиксированные в парафин блоки найти не удалось, а использование влажных препаратов из музейных фондов сочли нецелесообразным. В рамках поиска современных образцов ткани были поданы заявки в Воронежское областное патологоанатомическое бюро и в Областную больницу № 3 г. Тобольска. Парафиновые блоки тканей должны были удовлетворять следующим критериям:

- приблизительно возраст на момент смерти – 67–69 и 50 лет;
- отсутствие серьезных патологий легких и печени;
- причина смерти не связана с заболеваниями легких и печени.

Таблица 2

Профмаршруты случаев, выбранных из Радиологического репозитория тканей человека ЮУрИБФ

Professional route of persons chosen from RRHTR

ИН	Завод	Цех, участок	Должность	Год поступления	Год увольнения
153	20	Литейно-механический	слесарь	1959	1963
153	20	Химико-металлургический	аппаратчик	1963	1967
153	20	Химико-металлургический	слесарь	1967	1969
153	20	Химико-металлургический	слесарь	1969	1973
196	20	Литейно-механический	слесарь	1949	1951
196	20	Котельная 2	зольщик	1951	1952
196	20	Литейно-механический	слесарь	1952	1972
196	20	Механический	слесарь	1972	1981
4118	20	Заводоуправление	инженер-физик	1958	1959
4118	20	Литейно-механический	ст. инженер-физик	1959	1969
4118	20	Заводоуправление	и.о. гл инж. по науч. части	1969	1969
4118	20	Заводоуправление	зам. гл. инж. по науч. части	1969	1994

Таблица 3

Информация из протоколов патологистологических исследований для случаев, выбранных из Радиологического репозитория тканей человека ЮУрИБФ

Information from protocols of pathohistological studies of persons chosen from RRHTR

Номер регистранта	Пол	Возраст на момент смерти (годы жизни)	Причина смерти (протокол)	Описание печени (протокол)
153	М	67 (1913–1980)	Смерть больного обусловлена интоксикацией вследствие развития гангрены нижних конечностей	Масса печени 1620 г. Печень на разрезе и с поверхности однородного буровато-коричневатого цвета. Печень диффузная, на отдельных участках очаговая инфильтрация миелоидными элементами
4118	М	69 (1934–2004)	Острая сердечно-сосудистая недостаточность, асистолия	Масса печени 1500 г. Печень бордового цвета, эластичная, на разрезе однородного вида, полнокровная. Отек перикапиллярных пространств, полнокровие межблочных капилляров и центральных вен. Зернистая дистрофия гепатоцитов
196	М	50 (1931–1982)	Легочно-сердечная недостаточность. Раковая интоксикация	Масса печени 2120 г. Ткань печени светло-коричневого цвета с поверхности и на разрезе. Дискомплексация печеночных балок. Капилляры инфильтрованы сегментоядерными лейкоцитами в умеренном количестве. Вокруг триад видны инфильтраты из лимфоцитов. Протоплазма гепатоцитов набухшая, мелкозернистая, часто заполнена зернами бурого пигмента
4097	М	68 (1935–2003)	Тромбоз долевого ствола легочной артерии вследствие кардиопульмонального рефлекса	Масса печени 1450 г. Печень вишнево-коричневого цвета, поверхность с чуть заметной зернистостью. На разрезе – мускатная
636	М	71 (1920–1992)	Легочно-сердечная недостаточность (отрыв фрагмента тромба с эмболией обеих стволов легочной артерии и их ветвей)	Масса печени 1450 г. Печень коричневого цвета, на разрезе с нерезко выраженным «мускатом», в правой доле, под капсулой, узел серовато-синеватого цвета, на разрезе губчато-волоконистого вида.

В ответ на заявки были получены парафиновые блоки с тканями. Некоторые блоки содержали одновременно фрагменты нескольких органов. Информация о случаях представлена в табл. 4.

Таблица 4

Информация о случаях, выбранных вне Репозитория тканей человека ЮУрИБФ

Information about persons chosen out of RRHTR

Номер регистранта	Пол	Возраст на момент смерти (годы жизни)	Причина смерти	Описание печени (протокол)
ВОПАБ 156	М	70 (1946-2016)	Внутричерепная гематома в лобной, теменной и подкорковой областях левого полушария головного мозга	Масса печени 1500 г. Капсула сероватая, поверхность гладкая, ткань на ощупь плотная, на разрезах на коричневом фоне четкий темно-красный крап, рисунок долек хорошо выражен. Полнокровие в центре долек, размерность ядер гепатоцитов
Тоб. 363	М	70 (1949-2019)	Информация отсутствует	Информация отсутствует

Нанесение биоматериала на трековые детекторы. Подсчет треков. Расчет размеров частиц

Нанесение образцов печени на кварцевые трековые детекторы и сборка их в определенном порядке в пластиковый контейнер для дальнейшего облучения в реакторе ИРМ производилась аналогично образцам легких [4]. Использовались стандартные патологистологические техники [14]. Толщина срезов печени 5 мкм.

Основной подсчет треков производили по результатам 36-минутного (9+27 мин) травления. Подсчитывали одиночные треки и звезды. Звезды с большой плотностью треков, для которых невозможно было произвести подсчет, подсчитывали по результатам 9-тиминутного травления либо напрямую, если все треки были различимы, либо в соответствии с патентом [15], который позволяет рассчитать число треков в звезде по различным периферическим трекам.

На всех обработанных детекторах отмечалось схожее распределение треков: повышенная плотность треков была отмечена на периферии срезов и на участках, соответствующих стенкам сосудов. По-видимому, на данных участках создавался повышенный фон от урана, впитывающегося в ткани из реактивов, используемых при проводке. На областях детекторов, соответствующих остальным участкам срезов, распределение треков было более равномерным. При обсчете периферические треки и треки, соответствующие стенкам сосудов, не учитывали.

Расчет размеров частиц [10] проводили в соответствии с формулой:

$$l = kna \tag{1}$$

где a – шаг кристаллической решетки (0,54 нм для $^{239}\text{PuO}_2$); k – коэффициент, зависящий от физических характеристик соединения и интерпретации размера частицы, например, для $^{239}\text{PuO}_2$: диаметр Мартина $k = 1$; диаметр Ферета $k = \sqrt{3}$ [16]; n – число шагов кристаллической решетки.

Число шагов кристаллической решетки вычисляется по формуле:

$$n = \text{int} \left\{ \frac{\sqrt[3]{2N-1}-1}{2} \right\} \tag{2}$$

где N – число ядер плутония, облученных в поле тепловых нейтронов; $\text{int}\{\}$ – целая часть числа

Число атомов частицы N , облученных в поле тепловых нейтронов, рассчитывали на основе подсчета числа визуализированных треков в соответствии с выражением:

$$N = \frac{N_f}{\varepsilon \Phi \sigma_f 10^{-24}} \tag{3}$$

где N_f – число треков, приписанных данной частице в процессе обработки изображений; ε – эффективность регистрации актов деления трековым детектором; Φ – флюенс тепловых нейтронов, $4,08 \cdot 10^{17}$ нейтрон/см²; σ_f – сечение деления ядра ^{239}Pu в поле тепловых нейтронов, $750 \pm 1,82$ барн; 10^{-24} – коэффициент перехода от барн к см².

Результаты и обсуждение
Обработка фоновых детекторов

Было обчислено 3 детектора, на которые были нанесены фоновые образцы печени: 1306 (Озерск), 1410 (Тобольск), 1414 (Воронеж). Границы обсчета определяли по границам фотографий, на которые не попадали периферические области с повышенной плотностью треков. В дальнейшем по этим границам определяли площадь обсчета и производили расчеты плотности треков.

Плотность треков на периферии срезов во всех трех случаях была различной, что, очевидно, обусловлено различиями в используемых реактивах для проводки (рис. 1). Наибольшая плотность треков на периферии

срезов была отмечена для образца печени из Воронежа (рис. 1в).

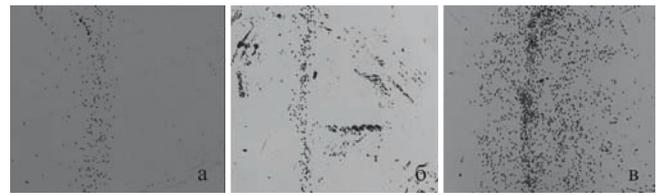


Рис. 1. Треки на границах срезов на детекторах: а – 1306, б – 1410, в – 1414
Fig. 1. Tracks in the edge areas of cuts on detectors: а – 1306; б – 1410; в – 1414

Распределение треков на детекторе 1302, соответствующем случаю 636, было более равномерным: разница между плотностями треков в периферических и центральных областях среза была выражена слабее. Визуально плотность треков была больше плотности треков на детекторах с образцами ткани печени случая 4118 с содержанием плутония в печени, равном 35,15 Бк (рис. 2). Из этого был сделан предположение, что либо сам срез был взят из поверхностного слоя кусочка ткани и был сильно загрязнен фоном от реактивов для проводки, либо был ошибочно взят блок печени другого случая. Детектор был исключен из анализа.

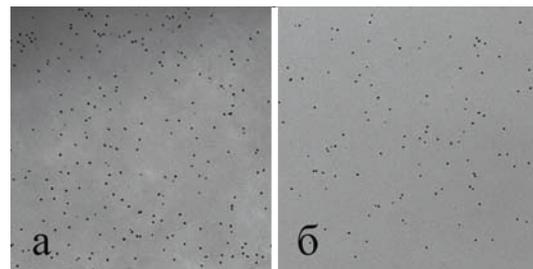


Рис. 2. Различная плотность треков. а – детектор 1302 (случай 636, фоновый), б – детектор 1314 (случай 4118, бывший работник ПО «МАЯК»)
Fig. 2. Different track density: а – detector 1302 (case #636, non-worker of MAYAK PA (background)); б – detector 1314 (case #4118, former MAYAK PA worker)

Для обчисленных детекторов был произведен расчет плотности треков. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Плотность треков на фоновых детекторах
Track density on background detectors

Детектор	Информация о фоновом срезе печени	Плотность треков, мм ⁻²
1306	Случай 4097, Озерск	14
1410	Случай 363, Тобольск	11
1414	Случай 156, Воронеж	8

Как видно из таблицы, плотности треков на срезах печени, взятых из различных регионов, разнятся меньше чем в 2 раза.

Далее был произведен расчет ожидаемой плотности треков от урана, исходя из фонового содержания урана в печени (6 нг/г) [17]. Полученное значение составило 105 треков/мм², что приблизительно на порядок превысило значения, полученные в результате обсчета детекторов.

Обсчет детекторов с образцами печени бывших работников плутониевого производства

Было обчислено 8 детекторов, на которые были нанесены образцы печени бывших работников плутониевого

производства. Информация об обчисленных детекторах представлена в табл. 6 :

Таблица 6

Информация об обчисленных детекторах
Information about processed detectors

Случай	№ блока	№ детектора
4118	21	912
4118	20	1314
153	43	907
153	30	1308
153	39	1309
153	13	1310
196	61	1404
196	57	1403

Границы обсчета определяли по границам фотографий, на которые не попадали периферические области с повышенной плотностью треков. В дальнейшем по этим границам определяли площадь обсчета и производили расчеты плотности треков и содержания плутония в печени.

Обработка детекторов для случая 4118

Для случая 4118 было обчислено два детектора: 912 и 1314.

Результаты обработки детектора 912

Детектор 912 был облучен ранее, облученный срез печени не окрашивался. На рис. 3 представлено панорамное изображение протравленного детектора с отмеченной границей обсчета.

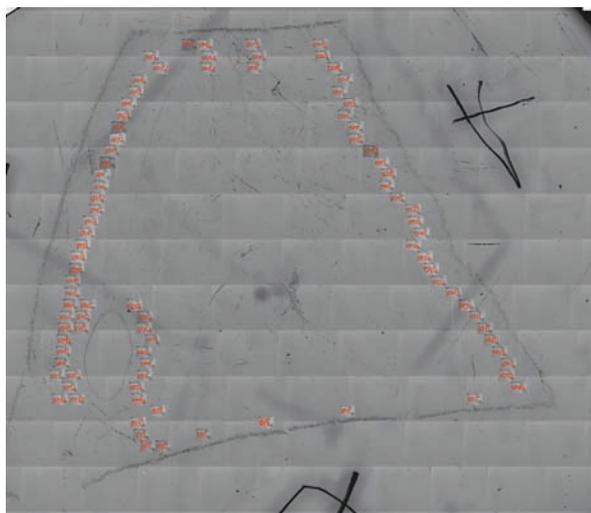


Рис. 3. Треки и граница обсчета на детекторе 912

Fig. 3. Tracks and count border (detector 912)

Определение гистологических структур печени, в которых были обнаружены звезды, осуществлялось по соответствующему микропрепарату (рис. 4).

Всего было найдено 13 звезд. Из них двенадцать – двухтрековые и одна – пятидесятидвухтрековая, которой соответствует частица $^{239}\text{PuO}_2$ размером 20 нм (рис. 5). Оценку количества треков в данной звезде производили по результатам девятиминутного травления (рис. 5б).

Результаты обработки детектора 1314

Ниже представлено панорамное изображение окрашенного среза и соответствующая панорама протравленного детектора с отмеченными границами обсчета (рис. 6, 7).

Всего было найдено 25 двухтрековых звезд.



Рис. 4. Панорамное изображение микропрепарата печени, соответствующее срезу на детекторе 912

Fig. 4. Panoramic image of liver microslide that corresponds to the liver cut on detector 912

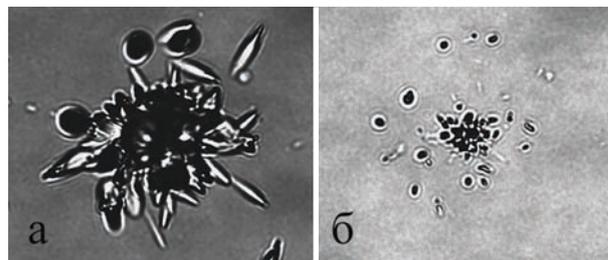


Рис. 5. Звезда на детекторе 912 при различном времени травления. а – 36 мин., б – 9 мин

Fig. 5. A star on detector 912 after: а – 36 minute etching; б – 9 minute etching



Рис. 6. Панорама окрашенного среза печени на детекторе 1314

Fig. 6. Panoramic image of stained liver slide (detector 1314)

Обработка детекторов для случая 153

Для случая 153 было обчислено четыре детектора: 907, 1308, 1309 и 1310.

Результаты обработки детектора 907

Ниже представлены панорамное изображение неокрашенного среза и соответствующая панорама протравленного детектора 907 с отмеченными границами обсчета (рис. 8, 9).

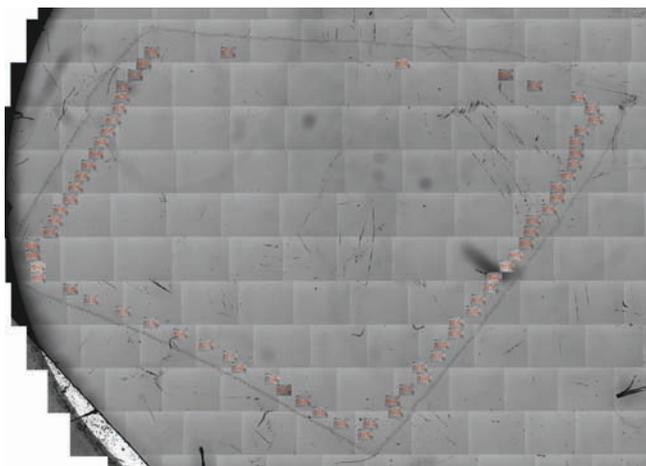


Рис. 7. Треки и граница обсчета на детекторе 1314
Fig. 7. Tracks and count border (detector 1314)



Рис. 8. Панорама неокрашенного среза печени на детекторе 907. Слева, в нижней части среза, расположен разрезанный вдоль сосуд, исключенный из обсчета. Также исключен из обсчета сосуд, разрезанный поперек, расположенный правее центра среза

Fig. 8. Panoramic image of unstained liver slide on detector 907. Areas corresponding to blood vessels (lower part of slide, on the left, and right to the slide center) are excluded from track counting

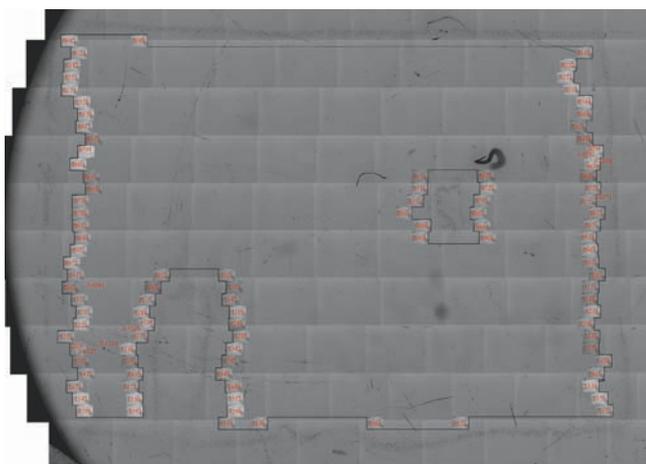


Рис. 9. Треки и граница обсчета на детекторе 907
Fig. 9. Tracks and count border (detector 907)

Всего было найдено 56 звезд. Наибольшее количество треков в обнаруженных звездах – 21, что соответствует частице размером $^{239}\text{PuO}_2$ – 14,6 нм. Звезда из 21

трека обсчитана по результатам девятиминутного травления, т.к. при тридцатиминутном травлении наблюдалось сильное перекрытие треков (рис. 10).

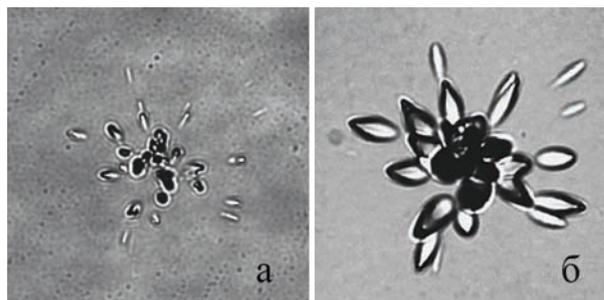


Рис. 10. Детектор 907, звезда из 21 трека. а – вид после 9-минутного травления, б – вид после 36-минутного травления
Fig. 10. A 21-track star on detector 907 after: а – 9 minute etching; б – 36 minute etching

Результаты обработки детектора 1308

Ниже представлены панорамное изображение окрашенного среза и соответствующая панорама протравленного детектора 1308 с отмеченными границами обсчета (рис. 11, 12).

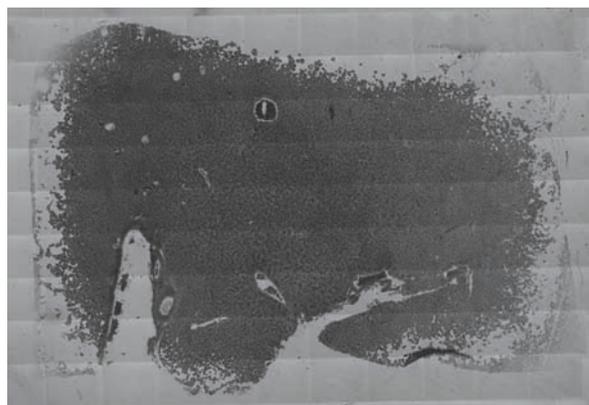


Рис. 11. Панорама окрашенного среза печени на детекторе 1308. В нижней части среза расположены два разрезанных по длине сосуда, исключенные из обсчета

Fig. 11. Panoramic image of stained liver slide on detector 1308. Areas corresponding to blood vessels (lower part of slide) are excluded from track counting

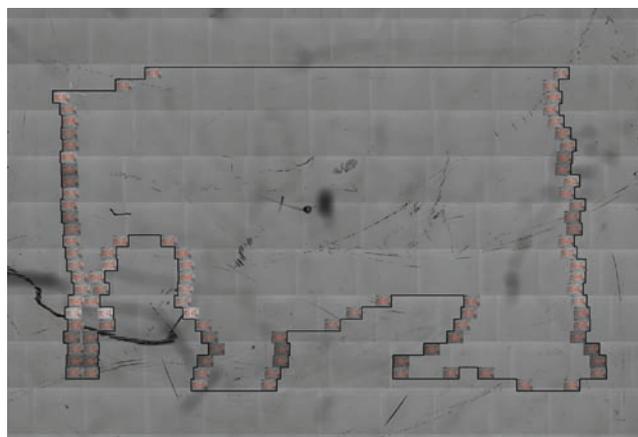


Рис. 12. Треки и граница обсчета на детекторе 1308
Fig. 12. Tracks and count border (detector 1308)

Всего было найдено 14 звезд. Наибольшее количество треков в обнаруженных звездах – 11, что соответствует частице размером $^{239}\text{PuO}_2$ – 11,9 нм.

Результаты обработки детектора 1309

Ниже представлено панорамное изображение окрашенного среза и соответствующая панорама протравленного детектора 1309 с отмеченными границами об-счета (рис. 13, 14).



Рис. 13. Панорама окрашенного среза печени на детекторе 1309
Fig. 13. Panoramic image of stained liver slide (detector 1309)

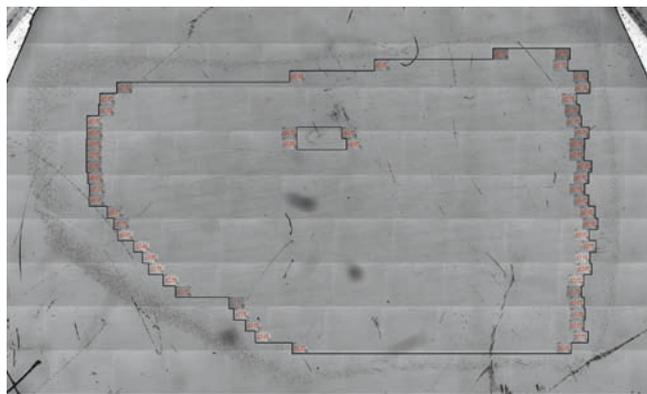


Рис. 14. Треки и граница об-счета на детекторе 1309. В верхней части среза расположен сосуд, исключенный из об-счета
Fig. 14. Tracks and count border (detector 1309). Area corresponding to blood vessel (upper part of slide) is excluded from track counting

Всего было найдено 19 звезд. Наибольшее количество треков в обнаруженных звездах – 20, что соответствует частице размером 14,5 нм. Звезда из 20 треков об-считана по результатам девятиминутного травления, т.к. при тридцатиминутном травлении наблюдалось сильное перекрытие треков (рис. 15).

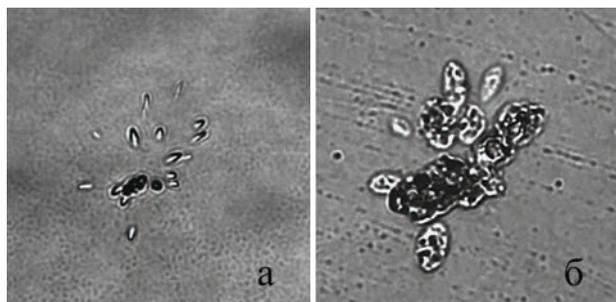


Рис. 15. Детектор 1309, звезда из 20 треков. а – вид после 9-минутного травления, б – вид после 36-минутного травления
Fig. 15. A 20-track star on detector 1309 after: а – 9 minute etching; б – 36 minute etching

Результаты обработки детектора 1310

Ниже представлено панорамное изображение окрашенного среза и соответствующая панорама протравленного детектора 1310 с отмеченными границами об-счета (рис. 16, 17).

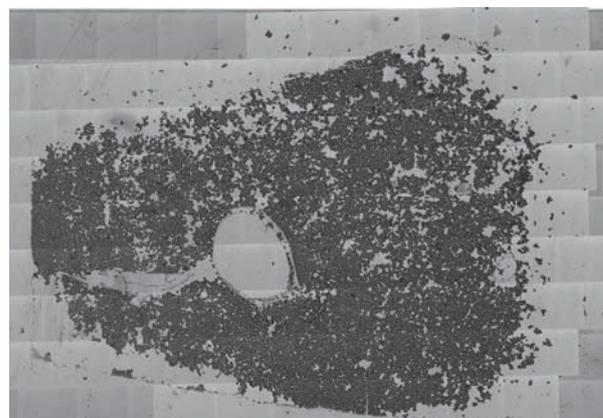


Рис. 16. Панорама окрашенного среза печени на детекторе 1310. Ле-вее центра расположен сосуд, исключенный из об-счета

Fig. 16. Panoramic image of stained liver slide (detector 1310). Area corresponding to blood vessel (left to the center of slide) is excluded from track counting

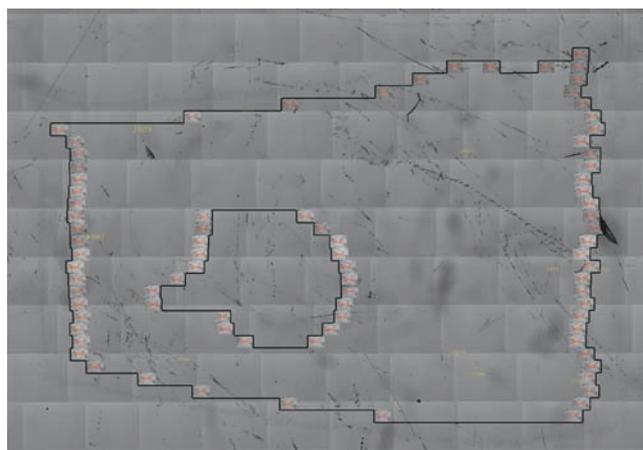


Рис. 17. Треки и граница об-счета на детекторе 1310
Fig. 17. Tracks and count border (detector 1310)

Всего было найдено 10 звезд, из которых одна четырехтрековая и остальные двухтрековые. Размер частицы, соответствующей четырехтрековой звезде, 8,1 нм.

Обработка детекторов для случая 196

Для случая 196 было об-считано два детектора: 1404 и 1403. На обоих детекторах была отмечена высокая плотность одиночных треков, что было ожидаемо, учитывая, что содержание плутония в печени для случая 196 более чем на два порядка превышало содержание плутония в печени для случая 153. На этих детекторах об-счет производился следующим образом. Внутри границ об-счета об-считывались единичные треки на каждом пятом поле зрения, а звезды – на всех фотографиях. Полное число треков складывалось из числа единичных треков, пересчитанных на всю площадь об-счета, и звезд.

Результаты обработки детектора 1404

На рис. 18, 19 представлены панорамные изображения детектора 1404 с окрашенным срезом и протравленного детектора с отмеченными границами об-счета.

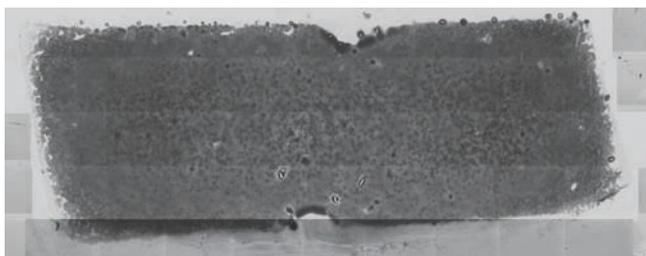


Рис. 18. Панорама окрашенного среза печени на детекторе 1404
Fig. 18. Panoramic image of stained liver slide (detector 1404)

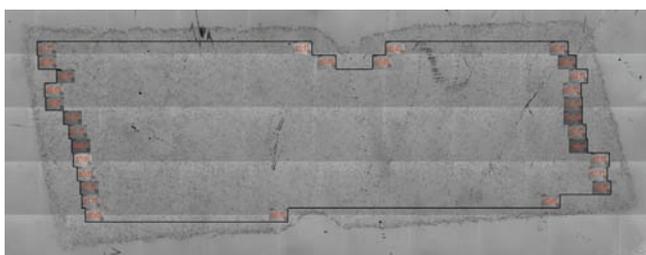


Рис. 19. Треки и граница обсчета на детекторе 1404
Fig. 19. Tracks and count border (detector 1404)

Всего было обнаружено 412 звезд. Количество треков в звездах детекторе 1404 не превышало 4 (соответствующий размер частицы $^{239}\text{PuO}_2 - 8,1 \text{ нм}$).

Результаты обработки детектора 1403

На детекторе 1403 был срез печени, содержащий два сосуда, границы которых были исключены из обсчета. На рис. 20 представлено панорамное изображение среза печени, нанесенного на детектор 1403. На рис. 21 представлен протравленный детектор 1403 с отмеченной границей обсчета. Желтым подписаны фотографии, по которым были выставлены границы обсчета. Красным подписаны обсчитанные фотографии, представляющие собой каждое пятое поле зрения.

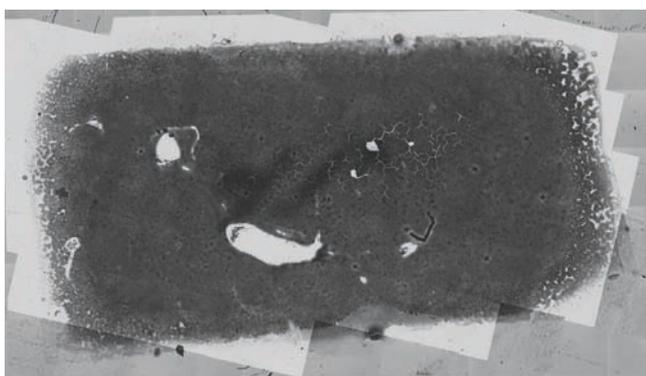


Рис. 20. Панорамное изображение окрашенного среза печени на детекторе 1403
Fig. 20. Panoramic image of stained liver slide (detector 1403)

Всего было обнаружено 439 звезд. Наибольшее количество треков в обнаруженных звездах – 16, что соответствует частице размером 13,5 нм.

Сравнение распределения одиночных треков

Для детекторов, на которые были нанесены срезы печени бывших работников плутониевого производства, был произведен расчет плотности треков. Результаты приведены в табл. 7.

Средние значения плотностей треков соотносятся для случаев 153, 4118 и 196 как 1:1,7:14, а соотношение

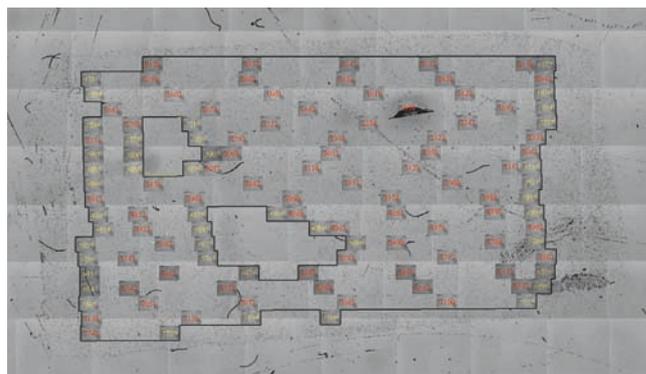


Рис. 21. Треки и граница обсчета на детекторе 1403
Fig. 21. Tracks and count border (detector 1403)

Таблица 7

Плотность треков на детекторах с нанесенными срезами печени бывших работников плутониевого производства
Track density on detectors with slides of former workers of plutonium facility

Детектор	Информация о срезе печени	Плотность треков, мм ⁻²
907	153 печень (блок №43)	100
1308	153 печень (блок №30)	55
1309	153 печень (блок №39)	81
1310	153 печень (блок №13)	80
912	4118 печень (блок №21)	133
1314	4118 печень (блок №20)	133
1404	196 печень (блок №61)	1233
1403	196 печень (блок №57)	992

удельных активностей плутония в печени как 1:9,3:94,5, хотя, допуская, что плотность печени для всех трех случаев одинакова, соотношения должны быть приблизительно равными. По-видимому, причиной таких существенных различий является использование различных методов определения соответствующих показателей.

Топологическая привязка частиц к биологическим тканям

Различие гистологических структур печени

В предыдущих исследованиях было обнаружено, что поверхность детекторов после облучения загрязнена клеем из липкой ленты, использовавшейся для фиксации детекторов между собой. Данное загрязнение как минимум затрудняло, а в некоторых случаях и делало невозможным, определение гистологических структур, в которых локализованы частицы. Учитывая этот опыт, мы не использовали клейкую ленту для фиксации между собой детекторов с нанесенными образцами печени. Для этого была использована пищевая пленка. Тем не менее, при разборе коробки с облученными детекторами было обнаружено, что детекторы загрязнены аналогичным образом. В условиях облучения и повышенной температуры в реакторе пищевая пленка расплавилась, смочив находящиеся на детекторах срезы печени. На рис. 22 представлены ожидаемый (на основе микропрепарата) и фактический виды окрашенной облученной ткани печени.

Данный факт сделал невозможным различие гистологических структур печени на некоторых участках срезов. В частности, было невозможно выделить структуры печеночных долек, например, клетки Купфера и синусоиды.

Классификация гистологических структур печени

После обсчета детекторов на панорамном изображении детектора с визуализированными треками отмечались звезды – скопления треков, соответствующие

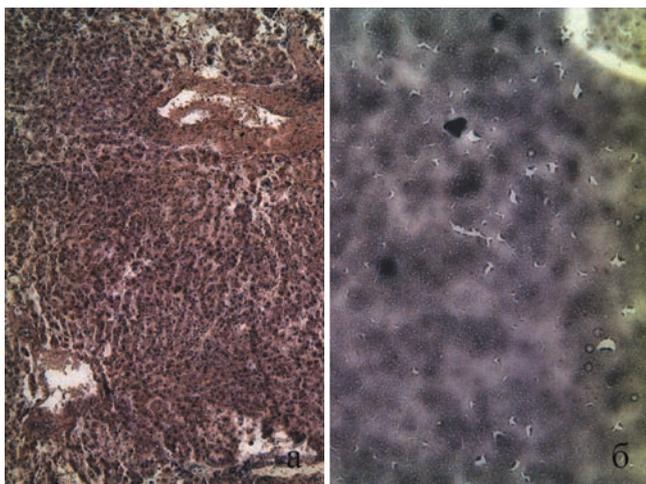


Рис. 22. Внешний вид среза печени, 50х. а – ожидаемый, б – фактический.

Fig. 22. The view of liver slide, 50x: а – expected; б – actual

наночастицам. Полученное изображение совмещалось с панорамными изображениями детектора с неокрашенной тканью и детектора с окрашенной тканью. Совмещение производили по меткам-царапинам, нанесенным на область детектора, находящуюся вне среза ткани, после облучения детекторов. Локализация каждой частицы определялась в соответствии с классификацией гистологических структур печени, приведенной в табл. 8 [11]. Структуры печеночной дольки были объединены в одну, поскольку было невозможно их различить.

Таблица 8
Классификация гистологических структур печени
Classification of histological liver structures

Наименование структуры		Гистологическое описание
Печеночная долька	Печеночная балка	Концевой секреторный отдел, образованный двумя рядами гепатоцитов; включает желчный капилляр
	Синусоид	Внутридольковый гемокапилляр
	Клетка Купфера	Макрофаг, локализуется в синусоидах; может мигрировать с током крови
Портальный тракт (печеночная триада)	Строма	Рыхлая соединительная ткань
	Желчный проток	Тубулярное образование; образован однослойным кубическим эпителием и рыхлой соединительной тканью
	Междольковая артерия	Кровеносные сосуды типичного строения
Междольковая вена		

После определения локализации звезд были получены статистические данные двух видов. Первые данные отражали распределение частиц по количеству треков. Вторые данные были получены после группировки данных по гистологическим структурам печени и отражали распределение частиц по количеству треков в каждой гистологической структуре.

Получение первичных данных о микрораспределении плутония-239 в тканях печени

Результаты обсчета фоновых детекторов

Результаты обработки детектора 1306

Гистологическое описание микропрепарата 4097

№ 21. Детектор 1306

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Полнокровие центральных вен и вен портальных трактов.

Балочно-радиальное строение долек стерто на фоне выраженного некроза гепатоцитов.

Портальные тракты слабо расширены за счет склероза без лимфоцитарной инфильтрации.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1306

Внутри границ обсчета было обнаружено 1266 одиночных треков и 5 звезд, четыре из которых двухтрековые и одна – пятитрековая. Все звезды были локализованы в печеночных дольках.

Результаты обработки детектора 1302

Гистологическое описание микропрепарата 636

№ 4. Детектор 1302

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Просветы центральных вен и вен портальных трактов преимущественно пустые.

Балочно-радиальное строение долек стирается на фоне выраженной жировой дистрофии гепатоцитов.

Отдельные портальные тракты расширены за счет склероза.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1302

Распределение треков на детекторе было относительно равномерным: разница между плотностями треков в периферических и центральных областях среза была выражена слабее. Визуально плотность треков была больше плотности треков на детекторах с образцами ткани печени случая 4118 с содержанием плутония в печени, равном 35,15 Бк. Из этого был сделано предположение, что либо сам срез был взят из поверхностного слоя кусочка ткани и был сильно загрязнен фоном от реактивов для проводки, либо был ошибочно взят блок печени другого случая. Детектор не обсчитывался.

Результаты обработки детектора 1410

Гистологическое описание микропрепарата 363

(Тоб.). Детектор 1410

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Различное кровенаполнение центральных вен (от пустых просветов до умеренного полнокровия). Полнокровие ряда вен портальных трактов.

Балочно-радиальное строение долек стирается на фоне выраженной крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов.

Отдельные портальные тракты незначительно расширены. В их строме слабая лимфоцитарная инфильтрация.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1410

Внутри границ обсчета было обнаружено 630 одиночных треков и две двухтрековые звезды. Определить локализацию звезд было невозможно из-за стертости балочно-радиального строения долек на фоне выраженной жировой дистрофии гепатоцитов.

Результаты обработки детектора 1414

Гистологическое описание микропрепарата 156

(ВРН). Детектор 1414

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Выраженное полнокровие синусоидных капилляров. Полнокровие центральных вен и вен портальных трактов.

Портальные тракты практически не расширены, но в строме некоторых из них наблюдается лимфоцитарная инфильтрация.

Балочно-радиальное строение долек выражено четко. Капсула печени на срезе не представлена.

Распределение треков на детекторе 1414

Внутри границ обсчета было обнаружено 389 одиночных трека и две звезды – 10 и 32 трека. Звезды располагались на расстоянии порядка 0,9 мм друг от друга. Звезды были локализованы в печеночных дольках. Учитывая отсутствие на детекторе звезд с меньшим количеством треков, предполагаем, что данные звезды были образованы от частиц, содержащих делящиеся при облучении нейтронами радионуклиды, случайно попавших на срез.

Результаты обсчета детекторов с образцами печени бывших работников плутониевого производства

Обработка детекторов для случая 4118

Результаты обработки детектора 912

Гистологическое описание микропрепарата 4118

№ 21. Детектор 912

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Просветы центральных вен преимущественно пустые. Полнокровие некоторых вен портальных трактов.

Наблюдается дисконплексаия печеночных балок и выраженная зернистая дистрофия печени.

Отдельные портальные тракты значительно расширены за счет склероза.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 912

Внутри границ обсчета было обнаружено 14160 одиночных треков и 13 звезд. Из них двенадцать – двухтрековые и одна – пятидесятидвухтрековая, которой соответствует частица $^{239}\text{PuO}_2$ размером 20 нм.

Определение гистологических структур печени, в которых были обнаружены звезды, осуществлялось по соответствующему микропрепарату.

Данные по распределению звезд по гистологическим структурам печени представлены в табл. 9.

Таблица 9

Распределение звезд по гистологическим структурам печени для детектора 912

Distribution of stars by histological liver structures (detector 912)

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	11	0,30
52	1	0,70
Печеночная долька		
2	9	0,24
52	1	0,70
Желчный проток		
2	1	0,03
Междольковая артерия		
2	1	0,03

Результаты обработки детектора 1314

Гистологическое описание микропрепарата 4118

№ 20. Детектор 1314

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Различное кровенаполнение центральных вен и вен портальных трактов (от пустых просветов до умеренного полнокровия).

Наблюдается дисконплексаия печеночных балок и выраженная зернистая дистрофия печени.

Отдельные портальные тракты расширены за счет склероза и слабой лимфоцитарной инфильтрации.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1314

Внутри границ обсчета было обнаружено 18297 одиночных треков и 25 двухтрековых звезд. Одна звезда была обнаружена в центральной вене, не попадающей в приведенную выше классификацию гистологических структур печени, остальные – в печеночных дольках.

Данные по распределению звезд по гистологическим структурам печени представлены в табл. 10.

Таблица 10

Распределение звезд по гистологическим структурам печени для детектора 1314

Distribution of stars by histological liver structures (detector 1314)

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	25	1
Печеночная долька		
2	24	0,96
Другое		
2	1	0,04

Обработка детекторов для случая 153

Результаты обработки детектора 907

Гистологическое описание микропрепарата 153

№ 43. Детектор 907

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Различное кровенаполнение центральных вен (от пустых просветов до умеренного полнокровия). Полнокровие вен портальных трактов.

Отдельные портальные тракты расширены за счет склероза. В строме большинства портальных трактов слабая лимфоцитарная инфильтрация.

Балочно-радиальное строение печеночных долек нарушено за счет выраженной лимфоцитарной инфильтрации синусоидных капилляров.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 907

Внутри границ обсчета было обнаружено 14797 одиночных треков и 56 звезд с количеством треков от 2 до 21 (размер соответствующей частицы $^{239}\text{PuO}_2$ – 14,6 нм). Шесть звезд были локализованы в центральных венах и сосудах, не попадающих под приведенную выше классификацию гистологических структур печени, положение четырех звезд определить не удалось, одна звезда была обнаружена в междольковой артерии, остальные были обнаружены в печеночных дольках.

Данные по распределению звезд по гистологическим структурам печени представлены в табл. 11.

Результаты обработки детектора 1308

Гистологическое описание микропрепарата 153

№ 30. Детектор 1308

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Различное кровенаполнение центральных вен (от пустых просветов до умеренного полнокровия). Полнокровие вен портальных трактов.

Отдельные портальные тракты незначительно расширены. В строме большинства портальных трактов слабая лимфоцитарная инфильтрация.

Балочно-радиальное строение печеночных долек нарушено за счет выраженной лимфоцитарной инфильтрации синусоидных капилляров.

Встречаются редкие небольшие участки жировой дистрофии гепатоцитов.

Капсула печени на срезе не представлена.

Таблица 11

Распределение звезд по гистологическим структурам печени для детектора 907**Distribution of stars by histological liver structures (detector 907)**

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	48	0,66
3	5	0,10
7	2	0,10
21	1	0,14
Печеночная долька		
2	39	0,53
3	4	0,08
7	2	0,10
Междольковая артерия		
2	1	0,01
Самостоятельный сосуд		
2	5	0,07
21	1	0,14
Не определяется		
2	3	0,04
3	1	0,02

Распределение треков на детекторе 1308

Внутри границ обсчета было обнаружено 6528 одиночных треков и 13 звезд с количеством треков от 2 до 11 (размер соответствующей частицы $^{239}\text{PuO}_2 - 11,9$ нм). Четыре звезды были локализованы в центральных венах и сосудах, не попадающих под приведенную выше классификацию гистологических структур печени, остальные – в печеночных дольках.

Данные по распределению звезд по гистологическим структурам печени представлены в табл. 12.

Таблица 12

Распределение звезд по гистологическим структурам печени для детектора 1308**Distribution of stars by histological liver structures (detector 1308)**

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	9	0,43
4	2	0,19
5	1	0,12
11	1	0,26
Печеночная долька		
2	6	0,29
4	1	0,10
5	1	0,12
11	1	0,26
Другое		
2	3	0,14
4	1	0,10

Результаты обработки детектора 1309**Гистологическое описание микропрепарата 153****№ 39. Детектор 1309**

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Различное кровенаполнение центральных вен (от пустых просветов до умеренного полнокровия). Полнокровие вен портальных трактов.

Отдельные портальные тракты незначительно расширены. В строме большинства портальных трактов слабая лимфоцитарная инфильтрация.

Балочно-радиальное строение печеночных долек нарушено за счет выраженной лимфоцитарной инфильтрации синусоидных капилляров.

Встречаются редкие небольшие участки жировой дистрофии гепатоцитов.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1309

Внутри границ обсчета было обнаружено 9747 одиночных треков и 19 звезд с количеством треков от 2 до 20 (размер соответствующей частицы $^{239}\text{PuO}_2 - 14,5$ нм). Одна двухтрековая звезда была локализована в междольковой артерии, две двухтрековых – в междольковой вене, остальные – в печеночных дольках.

Данные по распределению звезд по гистологическим структурам печени представлены в табл. 13.

Таблица 13

Распределение звезд по гистологическим структурам печени для детектора 1309**Distribution of stars by histological liver structures (detector 1309)**

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	15	0,41
4	1	0,05
5	1	0,07
14	1	0,19
20	1	0,27
Печеночная долька		
2	12	0,33
4	1	0,05
5	1	0,07
14	1	0,19
20	1	0,27
Междольковая вена		
2	2	0,05
Междольковая артерия		
2	1	0,03

Результаты обработки детектора 1310**Гистологическое описание микропрепарата 153****№ 13. Детектор 1310**

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Полнокровие центральных вен. Полнокровие вен портальных трактов.

Отдельные портальные тракты незначительно расширены. В строме большинства портальных трактов выраженная лимфоцитарная инфильтрация.

Балочно-радиальное строение печеночных долек нарушено за счет выраженной лимфоцитарной инфильтрации синусоидных капилляров.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1310

Внутри границ обсчета было обнаружено 9271 одиночных треков и 10 звезд с количеством треков 2 и 4 (размер соответствующей частицы $^{239}\text{PuO}_2 - 8,1$ нм). Распределение звезд по гистологическим структурам печени не производилось.

Обработка детекторов для случая 196**Результаты обработки детектора 1404****Гистологическое описание микропрепарата 196****№ 61. Детектор 1404**

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Просветы центральных вен и вен портальных трактов преимущественно пустые.

В строме портальных трактов слабая лимфоцитарная инфильтрация.

Наблюдается дисконфлексация печеночных балок и выраженная зернистая дистрофия печени.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1404

Внутри границ обсчета было обнаружено 412 звезд. Количество треков в звездах детекторе 1404 не превышало 4 (соответствующий размер частицы $^{239}\text{PuO}_2$ – 8,1 нм). Количество одиночных треков, обнаруженных на обсчитанных фотографиях, составило 13181. В пересчете на всю площадь обсчета – 69629 одиночных треков.

Данные по распределению звезд по количеству треков представлены в табл. 14.

Таблица 14

Распределение звезд по количеству треков на детекторе 1404
Distribution of stars by number of tracks (detector 1404)

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	393	0,93
3	16	0,06
4	3	0,01

*Результаты обработки детектора 1403**Гистологическое описание микропрепарата 196**№ 57. Детектор 1403*

Препарат печени человека, окраска гематоксилином и эозином.

Просветы центральных вен и вен портальных трактов преимущественно пустые.

В строме портальных трактов слабая лимфоцитарная инфильтрация.

Наблюдается дискомплексация печеночных балок и выраженная зернистая дистрофия печени.

Капсула печени на срезе представлена.

Распределение треков на детекторе 1403

Внутри границ обсчета было обнаружено 439 звезд. Количество треков в звездах детекторе 1403 варьировалось от 2 до 36 (соответствующий размер наибольшей частицы $^{239}\text{PuO}_2$ – 17,8 нм). Количество одиночных треков, обнаруженных на обсчитанных фотографиях, составило 12404. В пересчете на всю площадь обсчета – 60984 одиночных треков.

Данные по распределению звезд по количеству треков представлены в табл. 15.

Таблица 15

Распределение звезд по количеству треков на детекторе 1403
Distribution of stars by number of tracks (detector 1404)

Количество треков	Частота	Доля треков
Суммарно по всем структурам		
2	401	0,85
3	29	0,09
4	5	0,02
5	3	0,02
16	1	0,02

Сравнение распределения звезд по гистологическим структурам

Данные по распределению звезд по гистологическим структурам представлены в табл. 16.

Таблица 16

Относительное микрораспределение активности частиц плутония в печени, %**Relative microdistribution of activity of plutonium particles in liver, %**

№ детектора	№ случая	Гистологическая структура					
		Печеночная доля, %	Триада (портальный тракт)				Другое*
			Строма	Желчный проток	Печеночн. артерия	Печеночн. вена	
912	4118	94	–	3	3	–	–
1314	4118	96	–	–	–	–	4
907	153	71	–	–	1	–	27
1308	153	76	–	–	–	–	24
1309	153	92	–	–	3	5	–

Примечание: * – Другие гистологические структуры печени, не относящиеся к печеночной доле и триаде, такие как центральная вена, внепеченочный желчный проток, долевые и сегментарные артерии и вены. Для детектора 907 сюда также включены звезды, местоположение которых определить не удалось (их доля составляет 6 % от общего числа треков в звездах)

Полученные данные хорошо согласуются с аналогичными исследованиями [11], в которых использовался метод гистоавторадиографии, и рассчитывалось относительное микрораспределение активности плутония в печени по одиночным трекам. В указанных исследованиях на долю печеночной долики приходилось от 82 до 100 % активности плутония при отсутствии опухоли печени и 49 до 66 % при наличии.

Заключение

Были проведены исследования по изучению микрораспределения плутония в тканях печени работников ПО «Маяк», имевших контакт с открытыми источниками ионизирующего излучения. Размеры обнаруженных в печени частиц $^{239}\text{PuO}_2$ не превысили 20 нм.

Были проведены исследования содержания природного урана и плутония образцов печени жителей Озерска, Тобольска, Воронежа, не работавших с делящимися материалами. Плотности треков, обусловленных преимущественно или полностью делением природного урана, содержащегося в биологических тканях, на трех детекторах различались не более чем в 2 раза.

Все полученные данные по распределению диаметров частиц $^{239}\text{PuO}_2$ «привязаны» к морфологическим структурам печени. Полученные данные хорошо согласуются с аналогичными исследованиями, в которых использовался метод гистоавторадиографии.

Собранная информация в дальнейшем будет способствовать развитию научно-методической базы дозиметрии внутреннего облучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мелентьева Р.В., Бадьян В.И., Третьяков Ф.Д., Воронин П.Ф., Лызлов А.Ф. Сравнительная характеристика дисперсности радиоактивных аэрозолей на некоторых предприятиях атомной промышленности // Бюллетень Радиационной Медицины. 1976. № 4. С. 6-10.
2. Donaldson K., Aitken R., Tran L., Stone R., Duffin R., Forrest G., Alexander A. Carbon Nanotubes: A Review of Their Properties in Relation to Pulmonary Toxicology and Workplace Safety // Toxicol. Science. 2006. No. 92. P. 5-22.
3. Хохлаков В.В., Сыпко С.А. Исследования дисперсного состава альфа-излучающих аэрозолей в воздухе рабочих помещений ПО «Маяк» // Вопросы радиационной безопасности. 2019. № 4. С. 73-80.
4. Сыпко С.А., Бобов Г.Н., Введенский В.Э., Назаренкова А.В. Исследование микрораспределения ^{239}Pu в легких работников ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. № 4. С. 12-21.

5. Fleischer R.L., Raabe O.G. On the Mechanism of "Dissolution" in Liquids of PuO₂ by Alpha Decay // *Health Physics*. 1978. No. 35. P. 545–548.
6. Fleischer R.L., Raabe O.G. Fragmentation of Respirable PuO₂ Particles in Water by Alpha Decay—a Mode of "Dissolution" // *Health Physics*. 1977. No. 32. P. 253–257.
7. Методика выполнения измерений плутония-239, содержащегося в промышленных альфа-излучающих наночастицах. Свидетельство об аттестации методики радиационного контроля № 4390.2.П397 от 27.09.2012. ФР.1.38.2012.13346.
8. Хохряков В.В., Введенский В.Э., Сыпко С.А., Бобов Г.Н., Корпачев А.В., Хохряков И.В. Результаты исследований по разработке нейтронно-индуцированного метода измерения размеров наночастиц диоксида ²³⁹Pu // *Вопросы радиационной безопасности*. 2014. № 3. С. 69–81.
9. Введенский В.Э., Сыпко С.А., Бобов Г.Н. Совершенствование нейтронно-индуцированного метода измерений размеров наночастиц диоксида ²³⁹Pu // *АНРИ*. 2019. № 2. С. 79–90.
10. Введенский В.Э., Сыпко С. А., Бобов Г. Н. Определение диаметра наночастицы ²³⁹PuO₂ с использованием нейтронно индуцированного метода и расчет стандартной неопределенности диаметра наночастицы // *АНРИ*. 2019. № 4. С. 38–50.
11. Левкина Е.В. Количественная оценка микрораспределения плутония в органах основного депонирования: Дис. ... канд. биологических наук. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2012. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ.,
12. Левкина Е.В., Белосохов М.В. Количественное микрораспределение плутония в печени бывших работников ПО «МАЯК» // *Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-V): Материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию создания Северского биофизического научного центра ФМБА России*. 2010. С. 133.
13. Лёвкина Е.В., Белосохов М.В., Аладова Е.Е., Киселёва О.И., Романов С.А. Количественное микрораспределение плутония в печени работников радиохимического производства // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2010. Т.55, № 4. С. 31–36.
14. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 424 с.
15. Введенский В.Э. Способ определения количества ядер радиоактивного нуклида частицы, включающий облучение частицы в поле тепловых нейтронов при воздушной среде между частицей и мишенью: Патент на изобретение RU 2733491 C2.
16. Райст П. Аэрозоли, введение в теорию. М.: Мир, 1987. 278 с.
17. Бекман И.Н. Радиационная безопасность. Электронный ресурс: <http://www.profbeckman.narod.ru/Uran.files/Glava10.pdf>. (Дата обращения 25.07.2023).

REFERENCES

1. Melentyeva R.V., Badin V.I., Tretyakov F.D., Voronin P.F., Lyzlov A.F. Comparative Characteristics of the Dispersion of Radioactive Aerosols at Some Nuclear Industry Enterprises. *Byulleten Radiacionnoy Mediciny*. 1976;4:6-10 (In Russ.).
2. Donaldson K., Aitken R., Tran L., Stone R., Duffin R., Forrest G., Alexander A. Carbon Nanotubes: A Review of Their Properties in Relation to Pulmonary Toxicology and Workplace Safety. *Toxicol. Science*. 2006;92:5-22.
3. Khokhryakov V.V., Sypko S.A. Analysis of Particle-Size Distribution of Alpha-Emitting Aerosols in Air of the Production Rooms at Mayak Pa. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti = Journal of Radiation Safety Issues*. 2019;4:73-80 (In Russ.).
4. Sypko S.A., Bobov G.N., Vvedenskiy V.E., Nazarenkova A.V. Study of ²³⁹Pu Microdistribution in Lung of Mayak Workers Using Neutron-Activated Measurement Method. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;4:12-21 (In Russ.).
5. Fleischer R.L., Raabe O.G. On the Mechanism of "Dissolution" in Liquids of PuO₂ by Alpha Decay. *Health Physics*. 1978;35:545–548.
6. Fleischer R.L., Raabe O.G. Fragmentation of Respirable PuO₂ Particles in Water by Alpha Decay—a Mode of "Dissolution". *Health Physics*. 1977;32:253–257.
7. Methodology for Performing Measurements of Plutonium-239 Contained in Industrial Alpha-Emitting Nanoparticles. Certificate of Certification of Radiation Monitoring Methodology No. 4390.2.P397 dated September 27, 2012. FR.1.38.2012.13346 (In Russ.).
8. Khokhryakov V.V., Vvedenskiy V.E., Sypko S.A., Bobov G.N., Korpachev A.V., Khokhryakov I.V. Results of Research on the Development of a Neutron-Induced Method for Measuring the Size of ²³⁹Pu Dioxide Nanoparticles. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti = Journal of Radiation Safety Issues*. 2014;3:69–81 (In Russ.).
9. Vvedenskiy V., Sypko S., Bobov G. Improvement of Neutron-Induced Technique for Measuring Size of ²³⁹Pu Dioxide Nanoparticles. *Apparatura i Novosti Radiatsionnykh Izmereniy = ANRI*. 2019;2:79-90 (In Russ.).
10. Vvedenskiy V., Sypko S., Bobov G. Measurement of Diameter of ²³⁹PuO₂ Nanoparticle by Neutron-Induced Method and Calculation of Standard Uncertainty of a Nanoparticle Diameter. *Apparatura i Novosti Radiatsionnykh Izmereniy = ANRI*. 2019;4:38-50 (In Russ.).
11. Levkina E.V. *Kolichestvennaya Otsenka Mikroraspredeleniya Plutoniya v Organakh Osnovnogo Deponirovaniya = Quantitative Assessment of Plutonium Microdistribution in the Main Depository Organs. Candidate's thesis in Biological Sciences*. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2012 (In Russ.).
12. Levkina E.V., Belosokhov M.V. Quantitative Microdistribution of Plutonium in the Liver of Former Employees of the Mayak PA. *Kolichestvennoye mikroraspredeleniye plutoniya v pecheni byvshikh rabotnikov PO «МАЯК». Meditsinskiye i ekologicheskiye efekty ioniziruyushchego izlucheniya (MEEIR-V) = Medical and Environmental Effects of Ionizing Radiation (MEEIR-V): Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference Dedicated to the 10th Anniversary of the Creation of the Seversk Biophysical Research Center of the FMBA of Russia*. 2010. P. 133 (In Russ.).
13. Levkina E.V., Belosokhov M.V., Aladova E.E., Kiseleva O.I., Romanov S.A. Quantitative Microdistribution of Plutonium in the Liver of Radiochemical Production Workers. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2010;55;4:31-36 (In Russ.).
14. Merkulov G.A. *Kurs Patologogistologicheskoy Tekhniki = Pathological Technique Course*. Leningrad, Meditsina Publ., 1969. 424 p. (In Russ.).
15. Vvedenskiy V.E. *Sposob Opredeleniya Kolichestva Yader Radioaktivnogo Nuklida Chastitsy, Vklyuchayushchiy Oblucheniye Chastitsy v Pole Teplovykh Neytronov pri Vozdushnoy Srede Mezhdru Chastitsy i Mishenyu = A Method for Determining the Number of Nuclei of a Radioactive Nuclide of a Particle, Including Irradiating the Particle in a Field Of Thermal Neutrons in an Air Environment between the Particle and the Target: Patent for Invention RU 2733491 C2* (In Russ.).
16. Rayst P. *Aerozoli, Vvedeniye v Teoriyu = Aerosols, Introduction to Theory*. Moscow Publ., 1987. 278 p. (In Russ.).
17. Bekman I.N. *Radiation Safety*. URL: <http://www.profbeckman.narod.ru/Uran.files/Glava10.pdf>. (Date of Access: 25.07.2023) (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: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.

**МАТЕРИАЛЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ
«МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ» в 2023, ТОМ 68**

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
А			
1.	<i>Абдуллаев С.А., Салеева Д.В., Душенко М.В., Раева Н.Ф., Абдуллаева А.И., Засухина Г.Д., Осипов А.Н.</i> Защитные свойства соединения АИКАР <i>in vivo</i> при радиационном воздействии	5	5
2.	<i>Азимова Э.К., Абдуллоева Ш.Ш., Усов Ф.Н., Зикирходжаев А.Д., Егина Е.И.</i> Варианты протоколов исследования сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы	5	82
3.	<i>Алхаддад Л., Осипов А.Н., Леонов С.В.</i> Радиационно-индуцированное преждевременное старение опухолевых клеток	2	5
Б			
4.	<i>Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Еремина Н.А., Сурин П.П., Максимов А.А., Кабанов Д.И., Величко В.К., Богданенко Н.А., Алсагаев Ж.И.</i> Распространение углерода-14 в окружающей среде при нормальных условиях эксплуатации Курской АЭС	1	25
5.	<i>Бобров А.Ф., Новикова Т.М., Седин В.И., Фортунатова Л.И.</i> Системные критерии дифференциальной экспресс – диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников объектов использования атомной энергии	2	29
В			
6.	<i>Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О.</i> Десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местнораспространенным раком молочной железы	5	71
7.	<i>Воробьева Н.Ю., Астрелина Т.А., Яикина Е.И., Чигасова А.К., Осипов А.А., Усупжанова Д.Ю., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Федотов Ю.А., Самойлов А.С., Осипов А.Н.</i> Влияние препарата гумино-фульвовых кислот на количественный выход остаточных фокусов γH2AX и пролиферативную активность в облученных мезенхимальных стромальных клетках человека	2	11
8.	<i>Воробьева Н.Ю., Осипов А.А., Чигасова А.К., Пустовалова М.В., Кабанов Д.И., Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Осипов А.Н.</i> Сравнительное исследование изменений количества фокусов γH2AX и 53BP1 в мезенхимальных стромальных клетках человека, инкубированных с 3H-тимидином или тритированной водой	3	5
9.	<i>Востротин В.В.</i> Интеграция моделей OIR МКРЗ в дозиметрическую систему iDose 2	5	19
Г			
10.	<i>Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Кончаловский М.В., Кретов А.С., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Давтян А.А., Дубовой Д.А.</i> Особенности динамики лимфоцитов периферической крови в течение первой недели при комбинированных радиационно-механических поражениях	1	34
11.	<i>Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Зверева З.Ф., Юнанова Л.А.</i> Динамика показателей периферической крови в различные периоды течения хронической лучевой болезни, вызванной радиационным воздействием с различной мощностью дозы	4	35
12.	<i>Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Зверева З.Ф., Юнанова Л.А.</i> Состояние костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью, облученных с различной мощностью дозы	5	44
13.	<i>Грибова О.В., Старцева Ж.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Рябова А.И., Штин В.И.</i> Комбинированное лечение больных раком слюнных желез с применением плотноионизирующего излучения	6	86
Д			
14.	<i>Денисова Н.В., Нестерова А.В., Минин С.М., Анаибаев Ж.Ж., Красильников С.Э., Усов В.Ю.</i> Разработка программных средств математического имитационного моделирования на основе клинических данных и фантомных исследований для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с 99mTc-ГМПАО	6	106

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
15.	<i>Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лебедев В.Г., Астрелина Т.А., Самойлов А.С.</i> Влияние лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотика широкого спектра действия на течение тяжелых местных лучевых поражений у крыс	2	16
Е			
16.	<i>Ефимова И.Л.</i> Леонид Андреевич Ильин (К 95-летию со дня рождения)	2	99
Ж			
17.	<i>Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Григорьева Е.С.</i> Факторы риска заболеваемости раком пищевода в когорте работников предприятия атомной промышленности	2	75
З			
18.	<i>Завьялов А.А., Солодова А.Н., Тырышкин А.И., Кряквина Е.В.</i> Брахитерапия злокачественных новообразований шейки матки: современное состояние проблемы (Обзор литературы)	6	99
19.	<i>Зверева З.Ф., Торубаров Ф.С., Ванчакова Н.П., Лукьянова С.Н., Мирошник Е.В., Денисова Е.А.</i> Сравнительная характеристика частотных диапазонов ЭЭГ и церебрального энергообмена при низком уровне психофизиологической адаптации у работников ядерно-опасных предприятий и производств	5	50
И			
20.	<i>Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю.</i> К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 3. Обзор опыта изучения и перспектив применения противолучевых средств	2	35
21.	<i>Ильин Л.А., Кочетков О.А., Барабанова А.В., Барчуков В.Г.</i> Медицинские последствия радиационных аварий на атомных подводных лодках СССР	6	42
К			
22.	<i>Квачева Ю.Е., Самойлов А.С., Шандала Н.К.</i> Ученый, новатор, наставник, общественный деятель – к 95-летию академика РАН Л.А. Ильина	4	5
23.	<i>Клочков В.Н., Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Барчуков В.Г., Симаков А.В.</i> К дискуссии о внесении изменений в НРБ-99/2009 и в оспорб-99/2010	2	95
24.	<i>Кобылянский В.И., Кудашева Т.В., Березина М.Г., Магомедов Т.М.</i> Изучение аэродинамических характеристик макротеха и оценка возможностей его использования для динамической аэрозольной сцинтиграфии	4	75
25.	<i>Кодинцева Е.А., Аклев А.А.</i> Индивидуализированный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании оценки иммунологических показателей у хронически облученных людей	5	60
26.	<i>Кодинцева Е.А., Аклев А.А.</i> Влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на концентрацию ТВХ21 в лизатах мононуклеаров, стимулированных митогином	6	55
27.	<i>Косенков А.А.</i> Когда кристаллизованный интеллект может быть профессионально «нежелательным» личностным качеством операторов	5	34
28.	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бирюков А.П.</i> Первые радиопротекторы: для опытов <i>in vivo</i> официальная историческая веха отодвигается на шесть лет	2	53
29.	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П.</i> Избыточный относительный риск катарактогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии: систематический обзор и мета-анализ	3	21
30.	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А.</i> Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение)	3	80

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
31.	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П.</i> «Эффект здорового работника» по показателям общей смертности и смертности от злокачественных новообразований у персонала предприятий ядерной и химической индустрии: мета-анализы	4	43
32.	<i>Котикова А.И., Блинова Е.А., Аклеев А.В.</i> Анализ разнообразия Vβ-сегментов Т-клеточного рецептора у жителей прибрежных сёл реки течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленном периоде	6	49
33.	<i>Кочетков О.А., Тарасова Е.Ю., Шинкарев С.М., Румянцев Е.А.</i> Сличение дозиметрических систем фотонного и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом» для контроля в ситуации планируемого облучения	6	118
34.	<i>Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д., Крылов В.В., Гелиаивили Т.М., Пронин А.И.</i> Оценка эффективности радионуклидной терапии костных метастазов	3	57
35.	<i>Курпешев О.К.</i> Пороговые тепловые дозы локальной гипертермии при термолучевой терапии опухолей	1	58
Л			
36.	<i>Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Самойлов А.С.</i> Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов	3	71
37.	<i>Лаврентьева Г.В., Сынзыныс Б.И.</i> Рецензия на рекомендации Росгидромета Р 52.18.787-2013 «Методика оценки радиационных рисков на основе данных мониторинга радиационной обстановки» и Р 52.18.923-2022 «Порядок оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды по данным мониторинга радиационной обстановки»	3	78
38.	<i>Лемаева А.А., Гулидов И.А.</i> Лучевая терапия и беременность (Обзор литературы)	1	72
39.	<i>Лукин М.В., Бруй Е.А., Левчук А.Г., Боршевецкая А.А., Фокин В.А., Пучнин В.М., Щелокова А.В., Анохина Н.А., Галяутдинова Л.Э., Егорова В.С., Анпилогова К.С.</i> Инновационный подход к магнитно-резонансной томографии кисти	3	46
40.	<i>Лукин М.В., Ефимцев А.Ю., Боршевецкая А.А., Галяутдинова Л.Э., Иванов В.П., Трущелева С.В., Середа Е.О., Щетинина А.М., Ким А.В.</i> Лучевая диагностика ишемического инсульта в педиатрической практике: подход в условиях пандемии SARS-CoV2	4	69
М			
41.	<i>Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Головкова А.И., Осташкин А.С., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Кирильчев А.П., Сухова М.Ю., Соколова Н.В., Михадаркина О.Г., Самойлов А.С.</i> Особенности системного ответа на адьювантную лучевую терапию у носителей полиморфизма -308(G/A)TNF больных раком молочной железы	6	92
42.	<i>Маткевич Е.И., Башков А.Н., Ионова Е.А., Веселкова А.Ю., Рудаков В.С., Паринов О.В., Капустин В.В.</i> Современные возможности методов лучевой диагностики в оценке тяжести жирового гепатоза при неалкогольной жировой болезни печени (Клинический случай)	6	73
43.	<i>Медведева А.А., Рыбина А.Н., Зельчан Р.В., Таширева Л.А., Брагина О.Д., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Чернов В.И.</i> Радионуклидная диагностика сторожевых лимфатических узлов при опухолях молочной железы с радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия	5	88
44.	<i>Меняйло А.Н., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Кочергина Е.В., Власов О.К., Шукина Н.В., Кащеева П.В.</i> Прогноз радиационных рисков рака щитовидной железы среди населения районов Брянской области, загрязненных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, с учетом неопределенностей оценок моделей риска	4	51
45.	<i>Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кончаловский М.В., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В.</i> Токсический пневмосклероз как следствие хронического воздействия плутония	1	41

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
46.	<i>Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кончаловский М.В., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Юнанов Д.С.</i> Особенности клинического течения острой лучевой болезни средней степени тяжести от кратковременного внешнего крайнеравномерного гамма-нейтронного облучения и местных лучевых поражений нижних конечностей и правой руки III и IV степени тяжести	2	60
47.	<i>Минин С.М., Анаибаев Ж.Ж., Самойлова Е.А., Жеравин А.А., Усов В.Ю., Красильников С.Э., Чернявский А.М.</i> ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом в оценке распространенности, планировании и контроле лучевой терапии при раке легкого: клинический случай и обзор литературы	5	96
48.	<i>Молоканов А.А., Поцяпун Н.П., Максимова Е.Ю., Квачева Ю.Е.</i> Сравнение радиационной и химической токсичности соединений урана на основе расчета по новым биокинетическим моделям МКРЗ	6	20
49.	<i>Москалева Е.Ю., Высоцкая О.В., Жорова Е.С., Шапошникова Д.А., Сапрыкин В.П., Чешигин И.В., Смирнова О.Д., Журник А.С.</i> Отдаленные последствия γ, n-облучения мышей: снижение длины теломер и развитие опухолей	5	11
50.	<i>Муравлева А.В., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Шаталова В.А., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В., Табакаев С.А., Чернов В.И.</i> Метаболическая ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-1-Глюкозой в диагностике метастазирования диффузной-В-крупноклеточной лимфомы половых органов в головной мозг (клиническое наблюдение)	4	81
Н			
51.	<i>Никитина В.А., Астрелина Т.А., Нугис В.Ю., Кобзева И.В., Ломоносова Е.Е., Сучкова Ю.Б., Маливанова Т.Ф., Брунчуков В.А., Усупжанова Д.Ю., Брумберг В.А., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Карасева Т.В., Козлова М.Г., Пустовалова М.В., Чигасова А.К., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н., Самойлов А.С.</i> Цитогенетический анализ клеточной линии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека при длительном культивировании после воздействия рентгеновского излучения в малых и средних дозах	1	5
52.	<i>Никифоров В.С., Кривоцапов В.А., Старцев Н.В.</i> Единая информационная система Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России	6	13
О			
53.	<i>Омельчук Н.Н.</i> Значение связывания кортикостероидов с белками плазмы крови в механизме влияния радиопротектора РС-11 на функцию коры надпочечников при острой лучевой болезни	6	8
54.	<i>Осипов М.В., Ria F., Дружинина П.С., Сокольников М.Э.</i> Сравнительная оценка поглощенных доз производственного и диагностического облучения у пациентов, обследованных методом компьютерной томографии	1	48
П			
55.	<i>Паттохов А.Ш., Ходжибекова Ю.М., Ходжибеков М.Х.</i> Выбор методов статистической обработки результатов радиомического анализа КТ-изображений опухолей головы и шеи	3	52
56.	<i>Петоян И.М., Шандала Н.К., Лягинская А.М., Метляев Е.Г.</i> Состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций	2	80
57.	<i>Петрова В.В., Шулепов П.А., Симагова Т.Д., Петров А.А.</i> Разработка концепции цифрового двойника работника радиационно- и ядерно-опасного предприятия и производства	1	19
58.	<i>Петрякова А.В., Читига Л.А., Глостанова М.С., Иванова А.А., Важенина Д.А., Станжевский А.А., Рыжкова Д.В., Сузов В.Ю., Бойков И.В., Припорова Ю.Н., Балабанова А.А., Захс Д.В., Митусова Г.М., Зыков Е.М., Пронин А.И., Рыжова О.Д.</i> Методика экспертной оценки качества ПЭТ-изображений пациентов	1	78
59.	<i>Пласкеева Д.А., Коновалов А.И., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г.</i> Терморadioхимиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки	5	77
60.	<i>Прохоров С.Н., Крылов А.С., Кузин А.В., Рыжков А.Д., Кочергина Н.В., Пронин А.И., Блудов А.Б., Аникин С.Г.</i> Синдром SAPHO: сложности постановки диагноза на примере клинического случая. Рентгенорадиологическая визуализация	3	66

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
61.	<i>Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б.</i> Измеряемый коэффициент диффузии в диагностике метастатического поражения костей скелета	6	80
Р			
62.	<i>Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Хмелевский Е.В.</i> Лучевая терапия при раке молочной железы $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией. Обзор литературы	3	39
63.	<i>Родина А.В., Высоцкая О.В., Журник А.С., Смирнова О.Д., Парфёнова А.А., Стрелетов А.Н., Семочкина Ю.П., Нестеренко М.В., Москалева Е.Ю.</i> Характеристика повреждения мозга после γ, n-облучения головы мышей и модификация уровня нейровоспаления при введении лактоферрина	2	21
64.	<i>Роднева С.М., Гурьев Д.В.</i> Дозиметрия трития на клеточном уровне	1	92
65.	<i>Румянцева А.В., Азизова Т.В., Банникова М.В.</i> Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в когорте женщин, подвергшихся профессиональному облучению	3	33
66.	<i>Рыжков С.А., Наркевич Б.Я., Водоватов А.В.</i> К вопросу об интерпретации терминов «предел дозы» и «радиационная авария» при разработке новых норм радиационной безопасности	5	38
С			
67.	<i>Салеева Д.В., Рождественский Л.М., Раева Н.Ф., Воробьева Е.С., Засухина Г.Д.</i> Механизмы противоопухолевого действия малых доз радиации, связанные с активацией защитных систем клетки	1	15
68.	<i>Самойлов А.С., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М.</i> Основные направления совершенствования действующих норм и правил обеспечения радиационной безопасности. Часть 1. Масштаб проблемы и пути ее решения	4	14
69.	<i>Серебряков Б.Е.</i> Рекомендации по внесению изменений в НРБ-99/2009 и в ОСПОРБ-99/2010	2	92
70.	<i>Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Проскуракова Н.Л., Алферова Т.М.</i> Гигиенические критерии оценки радиационной обстановки при изменении технологии на предприятии ядерного топливного цикла	3	11
71.	<i>Симаков А.В., Клочков В.Н., Абрамов Ю.В.</i> Обоснование предложений к новым нормам радиационной безопасности	4	10
72.	<i>Синельщикова О.А.</i> Состояние генома при внутриутробном облучении	2	67
Т			
73.	<i>Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Блинов А.П., Горина Г.В., Литвинова О.В., Мильто И.В.</i> Дозиметрическая характеристика когорты персонала Сибирского химического комбината в период 1950–2010 гг.	2	85
74.	<i>Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Галстян И.А., Метляева Н.А.</i> Особенности клинических проявлений первичной реакции при комбинированном радиационном поражении (радиационное воздействие и механическая травма головы)	3	16
75.	<i>Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Зиятдинов М.Н.</i> Риск заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников предприятий атомной промышленности	5	65
76.	<i>Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Зиятдинов М.Н.</i> Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа и риск его возникновения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, в том числе работников предприятий атомной промышленности	6	60
Ч			
77.	<i>Чекин С.Ю., Горский А.И., Максюттов М.А., Карпенко С.В., Шукина Н.В., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е., Зеленская Н.С.</i> Оценка радиационных рисков заболеваемости катарактой ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с учетом влияния сопутствующих болезней	4	58

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
78.	<i>Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Медведева А.А., Рыбина А.Н., Муравлева А.В., Кравчук Т.Л., Гольдберг В.Е.</i> Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой в оценке эффективности и прогнозе результатов лечения лимфопролиферативных заболеваний	1	86
У			
79.	<i>Удалов Ю.Д., Шаранова Т.В.</i> Особенности контроля за радиационной безопасностью в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства	4	24
80.	<i>Ушаков И.Б.</i> РЕЦЕНЗИЯ на книгу Померанцева Николая Алексеевича «Чернобыль: летчики и авиационные медики. Как это было...» (Историко-документальное научное издание)	1	101
Х			
81.	<i>Хмелев А.В.</i> Радиационные источники и дозы облучения персонала и пациентов ПЭТ-центра	4	28
Ш			
82.	<i>Шандала Н.К., Гуцина Ю.В., Титов А.В., Бельских Ю.С., Серегин В.А., Дороньева Т.А., Исаев Д.В., Старинский В.Г., Шитова А.А.</i> Радиоэкологическая обстановка в районе вводимого в эксплуатацию рудника № 6 ПАО «Приаргунское горно-химическое производственное объединение».	5	28
83.	<i>Шацкий И.Г., Дружинина П.С., Капырина Ю.Н., Осипов М.В.</i> Эффективные дозы детей при проведении рентгенодиагностических исследований: литературный обзор	6	27
84.	<i>Шейх Ж.В., Швайко С.Н., Леонова Л.Г., Тарачкова Е.В., Богданова Е.И., Степанченко Е.С.</i> Криптогенная организуемая пневмония (Клинический пример, обзор литературы)	6	67



2024



Международный научно-практический форум
молодых учёных и специалистов
«ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ 2024»

Уважаемые коллеги!

Мы рады пригласить вас на «Ильинские чтения 2024» – Международный научно-практический форум молодых учёных и специалистов, организованную в честь выдающегося учёного, пионера радиационной медицины – академика РАН, д.м.н., профессора Леонида Андреевича Ильина, ушедшего из жизни 07 октября 2023 года.

В этом году форум состоится 28 февраля 2024 года и пройдет в очном формате.

Международный научно-практический форум «Ильинские чтения» посвящен мультидисциплинарным аспектам радиационной медицины и смежных с ней специальностей.

На «Ильинских чтениях» молодые ученые из России и стран ЕАЭС представят современные разработки в области радиационной медицины, биологии и химии, экологии, радиационной гигиены и безопасности, а также нанобиомедтехнологий, компьютерного моделирования и информационных технологий в биологии.

Мы приглашаем вас принять участие в работе форума и надеемся, что традиции, заложенные Леонидом Андреевичем Ильиным, позволят открыть перед участниками новые горизонты профессионального развития, укрепят успехи российской научной школы.

До скорой встречи 28 февраля!
С уважением, научно-организационный комитет



ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



УЧЕНЫЕ ФМБЦ ИМ.А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ ЗАВЕРШИЛИ РАЗРАБОТКУ ИННОВАЦИОННОГО ПРОДУКТА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Группа ученых Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России завершила разработку инновационного программного продукта, позволяющего эффективно решать задачи аварийной дозиметрии и противорадиационной защиты.

В основе программного продукта – математический образ человека - воксельный (ячеистый) фантом, состоящий из нескольких миллионов малых фрагментов, содержащих характеристики отдельных органов и тканей тела человека. Существенным звеном в реализованном алгоритме расчета – является возможность детального учета реальной позы человека в момент облучения. Результаты расчетов позволяют лечащему врачу сделать реалистичный прогноз степени тяжести радиационного поражения в условиях крайне неравномерного по телу облучения для оптимального выбора стратегии и тактики лечения.

Разработанная технология позволяет, в частности, конструировать эффективную противорадиационную защиту человека в условиях функционирования в экстремальных условиях облучения ионизирующим излучением.

Разработка завершает многолетний цикл исследований. Ее внедрение решает вопрос импортозамещения специализированных программных продуктов. Инновационный комплекс уже получил свидетельство о государственной регистрации.

