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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2024

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2024 69 5

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST

КНИГА ВЫШЛА В СВЕТ

УДК 539.1+577.34+599.1+612.014+613.48+613.693+614.876+615.849+621.039
ББК 31.47+39.53+51.26+53.68
У 93

Ушаков И.Б., Федоров В.П., Померанцев Н.А. Радиация. Авиация. Человек (Очерки практической радиобиологии человека). Монография – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. 388 с.

Авторы:
Ушаков И.Б. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАМН, генерал-майор медицинской службы в отставке, лауреат премий Совета Министров СССР и двух премий Правительства России, заслуженный врач РФ, президент Радиобиологического общества РАН, главный научный сотрудник ГНЦ РФ - Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Федоров В.П. – доктор медицинских наук, профессор Воронежской государственной академии спорта.
Померанцев Н.А. – кандидат медицинских наук, врач-организатор высшей квалификационной категории, полковник медицинской службы в отставке, руководитель медицинского персонала Сводной авиационной группы ВВС на Чернобыльской атомной электростанции 1986 г., главный врач санатория-профилактория «Подлипки» ОАО «Ракетно-космическая корпорация «Энергия» имени С.П. Королева».

Рецензенты:
Легеза В.И. – доктор медицинских наук, профессор
Благинин А.А. – доктор медицинских наук, профессор

В монографии, посвященной патриарху советской и российской радиационной медицины и биологии – академику Леониду Андреевичу Ильину, проанализированы и обобщены доступные открытые источники, посвященные мировым достижениям в области ядерной физики, этапам создания, испытаний и применения атомного оружия. Представлены сведения об авиационных носителях ядерного оружия в ведущих странах мира и связанных с ними радиационных инцидентах. Анализируются материалы по использованию атомной энергии в мирных целях, о трагических событиях, связанных с «мирным атомом» и роли авиации в ликвидации последствий радиационных аварий. Рассмотрены вопросы влияния ионизирующих излучений на летный состав, в том числе во время полета. Подробно рассматриваются радиационные риски, причины нарушения психоневрологического статуса, профессионального долголетия и дисквалификации летчиков, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Показано, что облучение в регламентированных дозах само по себе не приводит к значимым изменениям в организме, но на фоне других вредных и опасных факторов летного труда, может служить неблагоприятным стимулом для развития нарушений состояния здоровья летного состава. Рассматриваются меры по снижению радиационных рисков при выполнении летчиками различных полетов. Книга адресована ученым и практикам в области атомной энергетики, радиобиологам, специалистам МЧС, радиационной медицины и гигиены, летному составу, а также всем участникам ликвидации последствий радиационных аварий.

ISBN 978-5-93064-280-3

В монографии, посвященной патриарху советской и российской радиационной медицины и биологии – академику Леониду Андреевичу Ильину, проанализированы и обобщены доступные открытые источники, посвященные мировым достижениям в области ядерной физики, этапам создания, испытаний и применения атомного оружия. Представлены сведения об авиационных носителях ядерного оружия в ведущих странах мира и связанных с ними радиационных инцидентах. Анализируются материалы по использованию атомной энергии в мирных целях, о трагических событиях, связанных с «мирным атомом» и роли авиации в ликвидации последствий радиационных аварий. Рассмотрены вопросы влияния ионизирующих излучений на летный состав, в том числе во время полета. Подробно рассматриваются радиационные риски, причины нарушения психоневрологического статуса, профессионального долголетия и дисквалификации летчиков, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Показано, что облучение в регламентированных дозах само по себе не приводит к значимым изменениям в организме, но на фоне других вредных и опасных факторов летного труда, может служить неблагоприятным стимулом для развития нарушений состояния здоровья летного состава. Рассматриваются меры по снижению радиационных рисков при выполнении летчиками различных полетов.

Книга адресована ученым и практикам в области атомной энергетики, радиобиологам, специалистам МЧС, радиационной медицины и гигиены, летному составу, а также всем участникам ликвидации последствий радиационных аварий.

https://fmbafmbc.ru/upload/iblock/3e3/2s2vhyg84rgc7krwjop6t8pa39t2i3p1/25_06_2024_Kniga_Radiatsiya_-aviatsiya_-chelovek_compressed.pdf

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2024. Том 69. № 5

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.

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-jornal-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 12.09.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 12,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

SCIENTIFIC AND INFORMATION-ANALYTICAL JOURNAL FOUNDED IN 1956

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

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2024. Vol. 69. No 5

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.

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.
Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru
Reviews of articles are presented on the NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.
Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru
The journal website: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
The annual subscription index Agency “Rospechat” – 71814
Signed to print 12.09.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 12,0 printed sheets. 1000 copies. Order 2024
Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2024. ТОМ 69. № 5

СОДЕРЖАНИЕ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2024. VOL 69. № 5

CONTENTS

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-5-14

А.В. Аклеев[1, 2], Т.В. Азизова[3], С.А. Иванов[4], С.М. Киселев[5], Е.М. Мелихова[6], С.В. Фесенко[7], С.М. Шинкарев[5]

ИТОГИ 71-й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ (НКДАР) ООН (Вена, 20–24 мая 2024 г.)

[1] Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск
[2] Челябинский государственный университет, Челябинск
[3] Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, 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] Институт проблем безопасного развития атомной энергетики РАН, Москва
[7] Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Калужская область, Обнинск

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

РЕФЕРАТ

Представлены итоги 71-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН), которая прошла в период с 20 по 24 мая 2024 г. В работе сессии приняли участие национальные делегации тридцати стран-членов НКДАР ООН, а также представители десяти международных организаций. В рамках совещаний рабочей группы и подгрупп состоялось обсуждение документов R.762 «Повторные первичные раки после радиотерапии», R.763 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения», R.764 «Эпидемиологические исследования радиации и рака», R.765 «Оценка влияния радиационного воздействия на заболевания системы кровообращения» и R.766 «Влияние ионизирующего излучения на нервную систему». На сессии также были представлены отчеты Секретариата: документ НКДАР ООН 71/7 «Стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению, включая соображения специальной рабочей группы по источникам облучения», документ 71/8 «Реализация программы работы Комитета и предложений на период 2025–2029 гг., включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по эффектам и механизмам», документ 71/9 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности и принятие стратегии на период 2025–2029 гг.». По итогам сессии подготовлен отчет Генеральной Ассамблее ООН.

Ключевые слова: *НКДАР ООН 71-я сессия, облучение населения, доза, рак, повторный первичный рак, системы кровообращения, нервная система*

Для цитирования: Аклеев А.В., Азизова Т.В., Иванов С.А., Киселев С.М., Мелихова Е.М., Фесенко С.В., Шинкарев С.М. Итоги 71-й Сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 20–24 мая 2024 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 5–14. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-5-14

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-5-14

A.V. Akleyev[1, 2], T.V. Azizova[3], S.A. Ivanov[4], S.M. Kiselev[5], E.M. Melikhova[6], S.V. Fesenko[7], S.M. Shinkarev[5]

Results of the 71st Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 20–24 May, 2024)

[1] Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia
[2] Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia
[3] Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk Oblast, Russia
[4] A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Kaluga region, Russia
[5] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[6] Nuclear Safety Institute, Moscow, Russia
[7] Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Kaluga region, Russia

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

ABSTRACT

The paper presents the key outcomes of the 71st Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) which took place during 20–24 May 2024. National delegations from 30 UNSCEAR Member-states as well as the representatives of ten 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.762 “Second primary cancer after radiotherapy”, R.763 “Evaluation of public exposures to ionizing radiation from natural and other sources”, R.764 “Epidemiological studies of radiation and cancer”, R.765 “Evaluation of diseases of the circulatory system from radiation exposure”, and R.766 “Nervous system effects of ionizing radiation”. The following Reports of the Secretariat have also been presented during the work of the Session: UNSCEAR/71/7 “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/71/8 “Implementation of the Committee’s Future Programme of Work and proposals for the period 2025-2029 (including consideration of the Committee’s ad hoc working group on effects and mechanisms)”, UNSCEAR/71/9

Implementation of public information and outreach strategy for 2025–2029”. Report to the UN General Assembly has been prepared based on the results of the Session.

Keywords: *UNSCEAR 71st, Session, public exposure, dose, cancer, second primary cancer, circulatory system, nervous system*

For citation: Akleyev AV, Azizova TV, Ivanov SA, Kiselev SM, Melikhova EM, Fesenko SV, Shinkarev SM. Results of the 71st Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 20–24 May, 2024). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):5–14. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-5-14

Введение

Заседания 71-й сессии НКДАР ООН традиционно проходили 20–24 мая 2024 г. в Венском международном центре (рис. 1). В работе сессии приняли участие 132 эксперта из 30 стран-членов НКДАР ООН, включая Российскую Федерацию, Алжир, Аргентину, Австралию, Белоруссию, Бельгию, Бразилию, Канаду, Китай, Египет, Финляндию, Францию, Германию, Индию, Индонезию, Иран, Японию, Норвегию, Пакистан, Перу, Польшу, Республику Корея, Словакию, Судан, Испанию, Швецию, Украину, ОАЭ, США и Великобританию. Делегация Мексики, члена НКДАР ООН, на сессии отсутствовала.

Рис. 1. Комплекс зданий венского международного центра, в котором проходили заседания 71-й сессии НКДАР ООН

Fig. 1. Vienna International Center building complex where the 71st UNSCEAR Session meetings were held

В работе сессии также принимали участие представители 10 международных организаций:

- Программа ООН по окружающей среде – ЮНЕП (UNEP).
- Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН – ПСО (FAO).
- Международное агентство по атомной энергии – МАГАТЭ (IAEA).
- Международное агентство по изучению рака – МАИР (IARC).
- Международная организация труда – МОТ (ILO).
- Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ (WHO).
- Подготовительная комиссия Организации по Договору о всеобъемлющем запрещении ядерных испытаний – ОДВЗЯИ (CTBTO).
- Научно-консультативная группа Договора о запрещении ядерного оружия (TPNW-SAG).
- Европейская Комиссия – ЕК (EC).
- Международная комиссия по радиационной защите – МКРЗ (ICRP).

Общая фотография всех участников 71-й сессии НКДАР ООН представлена на рис. 2.

Российская делегация включала 7 специалистов (рис. 3): А.В. Аклеев (представитель Российской Федерации в НКДАР ООН, УНПЦ РМ ФМБА России), 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), Е.М. Мелихова (ИБРАЭ РАН), С.В. Фесенко (ВНИИРАЭ), С.М. Шинкарев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

Рис. 2. Общая фотография всех участников 71-й сессии НКДАР ООН

Fig. 2. Joint photo of all the members of the 71st UNSCEAR Session

Сессию открыла представитель Канады Дж. Чен (J. Chen), которая исполняла обязанности председателя Комитета на 69-й и 70-й сессиях НКДАР ООН. Она обратилась к Комитету с предложением избрать руководящий состав Комитета на 71-ю и 72-ю сессии (рис. 4). По итогам внесенных предложений и проведенных голосований председателем избрана представитель Бельгии С. Баатут (S. Baatout), заместителями председателя – представитель Японии Р. Канда (R. Kanda), представитель Финляндии А. Аувинен (A. Auvinen) и представитель Объединенных Арабских Эмиратов А. Шеххи (A. Shehhi). Репортером избрана представитель Норвегии К. Робинсон (C. Robinson).

Избранные председатель, ее заместители и репортер совместно с ученым секретарем НКДАР ООН Б. Батанджиевой-Меткалф (B. Batandjieva-Metcalf) обеспечивали организационное руководство 71-й сессией НКДАР ООН.

Председатель сессии С. Баатут представила новых руководителей делегаций стран-участниц и программу работы сессии. После внесения предложений и утверждения председателей и репортеров для обсуждения каждого документа участники сессии приступили к плановой работе.

В рамках работы 71-й сессии НКДАР ООН рассмотрены и обсуждены четыре научных документа, один промежуточный отчет и три отчета Секретариата НКДАР ООН. Комитет рассмотрел и подробно обсудил следующие научные документы:

- R.762 «Повторные первичные раки после радиотерапии».
- R.763 «Оценка облучения населения от источников ионизирующего излучения».
- R.764 «Эпидемиологические исследования радиации и рака».

Рис. 3. Члены российской делегации, участвовавшие в работе 71-й сессии НКДАР ООН. Слева направо: В.В. Косарев (представитель Постпредства России в Вене), С.В. Фесенко, Е.А. Благодарина (представитель Постпредства России в Вене), Е.М. Мелихова, Т.В. Азизова, А.В. Аклеев, С.М. Киселев, С.М. Шинкарев, С.А. Иванов

Fig. 3. Members of the Russian delegation who participated in the work of the 71st UNSCEAR Session. Left-to-right: V.V. Kosarev (Representative of the Russian Permanent Mission in Vienna), S.V. Fesenko, E.A. Blagodarina (Representative of the Russian Permanent Mission in Vienna), E.M. Melikhova, T.V. Azizova, A.V. Akleyev, S.M. Kiselev, S.M. Shinkarev, S.A. Ivanov

Рис. 4. Избрание руководства НКДАР ООН. В президиуме (слева направо) представитель Бельгии С. Баатут, председатель 71-й сессии; представитель Канады Дж. Чен, председатель 69-й и 70-й сессий и ученый секретарь НКДАР Б. Батанджиева-Меткалф

Fig. 4. Election of the UNSCEAR officers. In the Presidium (left-to-right): Sarah Baatout (representative of Belgium) – Chair of the Committee at the 71st Session, Jing Chen (representative of Canada) – Chair of the Committee at the 69th and 70th Sessions, and Borislava Batandjieva-Metcalf – the Secretary of UNSCEAR

– R.765 «Оценка влияния радиационного воздействия на заболевания системы кровообращения».

Кроме того, Комитет обсудил текущую информацию о работе над промежуточным отчетом R.766 «Воздействие ионизирующего излучения на нервную систему» и заслушал отчеты секретариата НКДАР ООН по следующим направлениям:

– 71/7 Реализация стратегии по улучшению сбора, анализа и распространения данных о радиационном облучении, включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по источникам и облучению.
– 71/8 Реализация программы работы Комитета и предложений на период 2025–2029 гг., включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по эффектам и механизмам.
– 71/9 Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности и принятие стратегии на период 2025–2029 гг.

Российская делегация принимала активное участие в подготовке к обсуждению научных документов, промежуточных отчетов и отчетов Секретариата НКДАР ООН как в предсессионном периоде, так и во время сессии. Комментарии по всем рассматриваемым документам были направлены в секретариат до начала сессии. Во время сессии члены национальной делегации Российской Федерации принимали конструктивное участие в обсуждении сессионных материалов НКДАР ООН. В целом, рассмотрение и обсуждение научных документов, промежуточных отчетов и отчетов секретариата НКДАР ООН проходило в творческой, доброжелательной атмосфере при активном участии делегатов всех стран-участниц НКДАР ООН.

Основные результаты обсуждения научных отчетов

Документ R.762 «Повторные первичные раки после радиотерапии»

План подготовки этого отчета был одобрен на 66-й сессии НКДАР ООН в 2019-м г. На 71-й сессии Комитету был представлен на обсуждение и согласование отчет и Приложение, включающее огромный объем хорошо структурированной информации в следующих разделах: «онкология», «радиобиология», «дозиметрия» и «эпидемиология». Приложение также содержало информативные таблицы, в т. ч. с результатами проведенного мета-анализа для семи локализаций повторного первичного рака (ППР); конкретные заключения для каждой рассматриваемой локализации рака; проблемы, которые необходимо изучать в будущем и основные выводы, подготовленные экспертной группой (ЭГ) под руководством В. Болша (W. Bolch, США).

До начала работы было получено 1083 комментариев (516 редакционных, 201 общих и 366 по существу) из 18 стран, от 4 рецензентов и 5 наблюдателей. Ни один комментарий не был признан критическим, 1040 были учтены экспертами до сессии, а 43 были обсуждены во время сессии. Особое внимание было уделено следующим вопросам:

– Является ли зависимость доза–эффект линейной для всех локализаций ППР после радиотерапии. Многие органы демонстрируют линейную зависимость доза–эффект, за исключением щитовидной железы и лейкоза. Комитет рекомендовал подробно рассмотреть этот вопрос в разделе «радиобиология».

– В Приложение рекомендовано включение краткого описания технологий терапии протонами и тяжелыми частицами, поскольку во многих странах они все чаще применяются для лечения рака. ЭГ обратилась к участникам сессии с просьбой направлять ей научные статьи, посвященные данной проблеме.
– Разработать и представить стратегии коммуникации полученного в результате мета-анализа небольшого избыточного относительного риска на единицу дозы облучения ППР после радиотерапии.

Во время сессии были подробно обсуждены ключевые результаты для представления Генеральной Ассамблее ООН. Отмечено, что у пациентов, которым проводили радиотерапию, риск ППР выше. В то же время, отмечены и другие факторы, которые могут вносить свой вклад в развитие ППР, и в первую очередь, возраст пациента на момент проведения радиотерапии и некоторые виды химиотерапии.

Комитет рекомендовал ЭГ доработать документ с учетом замечаний и предложений, сделанных на сессии и представить к публикации в конце 2024 – начале 2025 гг.

Необходимо подчеркнуть, что документ R.762 «Повторные первичные раки после радиотерапии» является очень важным и актуальным для России в связи с неуклонным ростом контингентов лиц, подвергающихся различным видам радиотерапии, с существенным увеличением выживаемости после первого первичного рака, а также увеличения продолжительности жизни, и, как следствие, развития ППР. Поэтому очень важно длительное регулярное наблюдение пациентов, выживших после радиотерапии первого первичного рака, с целью раннего выявления ППР и других эффектов, для которых доказан повышенный риск развития при воздействии ионизирующего излучения.

Документ R.763 «Оценка облучения населения от источников ионизирующего излучения»

Комитет на сессии обсудил и в целом одобрил для публикации научный отчет. Кроме того, Комитет рассмотрел и одобрил шесть электронных приложений для размещения на веб-сайте НКДАР ООН. Несколькими годами ранее уже были утверждены документы по медицинскому и профессиональному облучению. Документ R.763 «Оценка облучения населения от источников ионизирующего излучения» завершает серию отчетов в области оценок доз облучения от различных источников ионизирующего излучения. Это направление деятельности Комитета вызывает большой интерес во всем мире, что выразилось в большом количестве комментариев на проект разрабатываемого документа (более тысячи комментариев из 20 стран и международных организаций). Информационную основу для проведения оценок доз облучения населения составляют данные, представленные в рецензируемых авторитетных журналах, а также результаты обобщений исследований, выполненные НКДАР ООН в 2007–2021 гг. Новым источником информации является Глобальный опрос, организованный НКДАР ООН, о воздействии ионизирующего излучения на население. Значительным был вклад в подготовку этого документа и других организаций ООН − Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), Агентства по ядерной энергии (АЯЭ), Программы ООН по окружающей среде (ЮНЕП), Подготовительной комиссии Организации Договора о всеобъемлющем запрещении ядерных испытаний (ОДВЗЯИ), Европейской комиссии (ЕК), Управления ООН по космосу (УВКП ООН) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). При подготовке документа Комитет пересмотрел и обновил методологию оценки облучения населения, подход к критериям качества, предъявляемым к данной оценке. Более подробно эти вопросы обсуждались на предыдущей 70-й сессии НКДАР ООН [1].

Разрабатываемый документ имеет ряд особенностей, по сравнению с документом 2008 г. Существенно расширено число ситуаций облучения населения, включая практически все основные радиологические аварии и инциденты такие как, аварии на ПО «Маяк» (1948–1956 и 1957), в Паломаресе (1966), Туле (1968), Три-Майл-Айленд (1979), Чернобыль (1986), Гойяния (1987), Томск (1993) и Фукусима Дайичи (2011). Собран и проанализирован огромный объем новой информации об облучении населения в районах испытаний ядерного оружия, в том числе вокруг Семипалатинского полигона. Данные о дозах облучения населения, проживающего в окрестностях первого советского предприятия по производству плутония ПО «Маяк», были восстановлены на основе архивных данных и многочисленных измерениях содержания радионуклидов в организме человека и продуктах питания местного производства. Также получено много новых данных по облучению населения в районах расположения перерабатывающих предприятий в Гааге (Нидерланды), Карлсруэ (Германия), Токай (Япония), Красноярск и Томск-7 (Российская Федерация), Доунрей и Селлафилд (Великобритания).

При оценке воздействия естественного радиационного фона Комитет провел комплексный анализ, опираясь на новые данные об уровнях содержания природных радионуклидов в окружающей среде, а также особенностях их переноса в биосфере. Новые расчетные дозы облучения населения от природных источников радиации отличаются от предыдущих оценок. Так, средняя годовая эффективная доза от природных источников по оценкам, представленным в отчете, составила около 3,0 мЗв, что превышает предыдущую оценку Комитета в 2,4 мЗв [2]. Главный вклад в эту дозу (60 %) приходится на ингаляционное поступление радона, торона и их продуктов распада, что оценивается примерно в 1,8 мЗв. Поступление в организм радионуклидов природного происхождения оказалось выше, чем оценивалось ранее, и составляет около 0,5 мЗв (табл. 1). Дополнительный вклад в годовую дозу на уровне 0,3 мЗв следует ожидать для курильщиков, выкуривающих 20 сигарет в день. Важно подчеркнуть, что отличие новых оценок от предыдущих объясняются, тем, что настоящий анализ

Таблица 1

Структура средних индивидуальных годовых доз облучения жителей Земли природными источниками, мкЗв

The structure of the mean individual annual doses to the population of the Earth due to natural sources, μSv

Источники	Среднемировая доза	
	НКДАР, 2000	НКДАР, 2024 г.
Внешнее облучение		
Космическое излучение	390	300
Терригенное гамма-излучение	480	400
Внутреннее облучение		
Ингаляционное поступление природных радионуклидов (^{222}Rn и ДПР, ^{220}Rn и ДПТ)	1250	1760
Пероральное поступление природных радионуклидов с пищей и водой	290	490
Итого за счет всех компонентов	2400	3000

Примечание: ДПР – дочерние продукты радона; ДПТ– дочерние продукты торона

проведен на существенно большем массиве экспериментальных данных, которые охватывают более 60 % населения мира. При этом применен усовершенствованный подход к оценке качества исходных данных, что позволило уменьшить неопределённость при расчете дозы облучения. Кроме того, были использованы обновленные дозиметрические коэффициенты.

Например, для космического излучения усовершенствованная дозиметрическая модель оценки дозы облучения в сочетании с большим объемом исходных данных привели к уменьшению расчетной величины годовой дозы, тогда как уточненные оценки содержания ^{210}Po, ^{210}Pb и ^{228}Ra в продуктах питания, наоборот, привели к увеличению данного показателя.

Впервые в документе представлены данные по облучению населения в результате деятельности предприятий по добыче и переработке радиоактивных материалов природного происхождения. Годовые дозы характеризуются значениями порядка несколько микрозивертов. Вместе с тем отмечается, что полученные оценки основываются на результатах отдельных исследований и не могут быть обобщены на среднемировом уровне ввиду малочисленности данных.

По сравнению с природными источниками, облучение населения от техногенных радионуклидов в окружающей среде существенно ниже и в целом согласуется с предыдущими оценками Комитета. Годовые дозы облучения населения, проживающего в районах расположения объектов, связанных с производством ядерной энергии, не превышают нескольких десятков микрозивертов. Более высокие результаты по сравнению с представленными в отчете НКДАР ООН за 2016 г. [3] связаны с использованием уточненных данных по выбросам и сбросам, актуализированной информации о распределении населения, а также учетом различий в дозовых коэффициентах, связанных с возрастом. Среднемировое значение коллективной годовой эффективной дозы на единицу вырабатываемой электроэнергии на атомных электростанциях составляет по современным оценкам около 0,4 (чел.-Зв)/(ГВт/год) (табл. 2). Дополнительный вклад в коллективную дозу облучения населения от выбросов и сбросов предприятий уран-добывающей и перерабатывающей промышленности составляет около 0,015 (чел.-Зв)/(ГВт/год). Сбросы и выбросы предприятий по переработке отработавшего ядерного топлива вносят около 20 Зв к общемировой годовой коллективной эффективной дозе. Данных о сбросах техногенных радионуклидов на предприятиях по захоронению радиоактивных отходов оказалось недостаточно для получения среднемировых оценок доз облучения населения. Поэтому в докладе представлены данные по результатам оценок отдельных предприятий этой отрасли.

Таблица 2

Структура доз облучения населения, проживающего в районах расположения объектов ядерно-топливного цикла и смежных предприятий (по данным выбросов и сбросов 2009–2016 гг.)

The structure of the radiation doses to the population living in the vicinity of nuclear fuel cycle facilities and associated enterprises (according to the data on emissions and discharges in 2009–2016)

Характер деятельности предприятия	Индивидуальная годовая доза, мкЗв/год	Годовая коллективная доза (чел.-Зв)	Годовая коллективная доза на единицу вырабатываемой мощности (чел.-Зв/ (ГВт/год))
Добыча и переработка урановой руды	<1	2	0,015
Производство топлива	<1	<1	0,003
АЭС	0,1–0,8 (мкЗв/(ГВт/год)	120	0,4
Предприятия по переработке ОЯТ	<1–60	20	–
Предприятия по захоронению РАО	<1–10	0,6[c]	–

Примечание: [c] для выборки предприятий, где имеются данные по выбросам и сбросам, ОЯТ – отработанное ядерное топливо; РАО – радиоактивные отходы

При сравнительной оценке вклада в облучение населения от предприятий ядерно-топливного цикла и других предприятий, генерирующих электроэнергию, включая уголь, природный газ, нефть и биотопливо, а также геотермальную, ветровую и солнечную энергию, Комитет опирался на оценки для предприятий неядерной области энергетики, представленные в отчете НКДАР ООН 2016 г. [3]. Отмечено, что наибольший вклад в коллективную дозу облучения населения вносят предприятия угольной промышленности, атомная отрасль находится на втором месте по этому показателю.

Актуализация данных по применению источников ионизирующего излучения, не связанных с производством ядерной энергии (медицинские, промышленные, исследовательские и др.), позволяет сделать вывод о том, что среднемировая годовая доза на душу населения составляет порядка нескольких микрозивертов.

В отчете обновлены оценки доз облучения населения на объектах ядерного наследия, включая полигоны для испытания ядерного оружия (Семипалатинск, Нью-Мексико, Маршалловы острова и др.), места проведения мирных ядерных взрывов, бывшие военные объекты, связанные с производством и обслуживанием ядерных энергетических установок, хвостохранилища и отвалы после добычи и переработки урановых руд. По современным оценкам, дозы облучения населения от прошлой деятельности на этих объектах, как правило, значительно ниже фоновых региональных значений.

Отдельно рассмотрены территории, загрязненные в результате радиационных аварий. Научные оценки дозовых нагрузок на население, проживающее в районах их расположения, базируются преимущественно на ранее опубликованных Комитетом отчетах об авариях, произошедших на Чернобыльской АЭС в 1986 г. [4] и на АЭС «Фукусима-1» в 2011 г. [5, 6], а также новой информации, полученной из литературных источников и данных глобального опроса. Отмечено планомерное снижение уровней содержания техногенных радионуклидов в объектах окружающей среды и продуктах питания в соответствии с предпринимаемыми контрмерами, а также в результате естественных процессов распада и миграции радионуклидов в экосистемах. В настоящее время годовые дозы населения, проживающего в районах вокруг Чернобыльской АЭС, на территории Белоруссии, Российской Федерации и Украины, составляют от десятков микрозивертов до 1–2 мЗв от техногенных источников излучения. В районе АЭС «Фукусима-1» текущие годовые дозы облучения жителей неэвакуированных муниципалитетов составляют от нескольких микрозивертов до 0,3 мЗв.

Документ R.764 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»

Работа над документом ведется с 2018 г., когда на 65-ой сессии Комитет согласился обновить свой отчет за 2006 г. (приложение А) и приступил к анализу резуль-

татов эпидемиологических исследований по оценке влияния радиации на развитие рака, создав ЭГ и инициировав углубленный анализ литературы, опубликованной после 2016 г., на основе принципов и критериев обеспечения качества эпидемиологических исследований.

Открывая обсуждение, председатель А. Аувинен напомнил рабочей группе о выдвинутом на 70-й сессии предложении добавить в название документа слово “ионизирующий”. Рабочая группа согласилась обновить название разрабатываемого документа на “Эпидемиологические исследования ионизирующего излучения и рака”.

В документе проводится обобщение современного уровня знаний о радиационном риске для отдельных локализаций рака. Эта информация важна для совершенствования международной системы радиационной защиты. В разрабатываемом документе решаются следующие задачи:

- Оценить избыточный относительный риск (ИОР) и избыточный абсолютный риск (ИАР) для отдельных видов рака у мужчин и женщин в зависимости от возраста на время облучения, достигнутого возраста и времени, прошедшего после облучения, а также в зависимости от других мешающих факторов, например, курения.
- Оценить доказательства (аргументы) в пользу (или против) линейной зависимости доза–эффект, полученных в различных исследованиях для отдельных локализаций рака.
- Рассчитать прогноз пожизненного радиационного риска для отдельных локализаций рака.
- Выявить и дать оценку неопределенностей значений радиационного риска в отдельных исследованиях, сформулировать вопросы, на которые не получены ответы, и определить области, где необходимы дальнейшие исследования.

Кроме того, в разрабатываемом документе особое внимание уделяется последствиям облучения в малых дозах и/или при облучении с низкой мощностью дозы, а также канцерогенным рискам для конкретных локализаций рака со следующими дополнительными целями:

- Провести количественную оценку рисков развития рака, включая воздействие малых доз.
- Изучить, каким образом можно изменить подход НКДАР ООН, используемый в отчете за 2006 г., чтобы оптимальным образом включить информацию из современных исследований последствий облучения в малых дозах и при низкой мощности дозы.
- Оценить радиационные риски малых доз при хроническом облучении с низкой мощностью дозы для всех случаев рака и для отдельных локализаций.
- Провести оценки радиационных рисков в условиях кратковременного облучения (например, исследование японской когорты, подвергшейся атомной бомбардировке) и в условиях хронического облучения (например, исследования когорт лиц, подвергающихся профессиональному облучению).

В текущей версии документа, подразделы, представляющие информацию по каждому виду рака, имеют следующую структуру:

- Общее описание (исходные данные, обсуждение факторов риска и т.д.).
- Основные выводы предыдущих отчетов НКДАР ООН.
- Новые или актуализированные исследования с подразделами по: (а) исследованию японской когорты, подвергшейся атомной бомбардировке; (б) медицинскому облучению; (в) облучению населения; (г) облучению персонала; (д) текущие выводы.

Консультант Д. Ричардсон, являющийся ведущим автором-координатором ЭГ, предложил исключить из окончательной редакции документа результаты исследования INWORKS (International Nuclear Workers Study) по оценке риска рака для женщин при профессиональном облучении, которые рассчитаны по весьма ограниченному набору данных. В настоящее время большинство женщин, профессионально подвергающихся радиационному воздействию, помимо атомной промышленности работают в других секторах, например, в здравоохранении. По этой причине в докладе НКДАР ООН за 2019 г. не содержится оценка рисков для женщин. В результате обсуждения участники 71-й сессии рекомендовали придерживаться аналогичного подхода и в данном документе.

В результате обсуждения было решено включить в Приложение к документу исходные показатели для некоторых локализаций рака (таких как, например, дифференцированный рак щитовидной железы), которые могут зависеть от мероприятий по скринингу и раннему выявлению, могут изменяться с течением времени и отличаться у разных групп населения.

Участниками сессии принято к сведению, что анализ опубликованных научных данных в документе ограничен теми публикациями, которые вышли в свет до января 2021 г. Тем не менее, важнейшие публикации, вышедшие после этой фиксированной даты, следует привести и обсудить в специальном разделе. Также в разрабатываемый документ следует включить раздел, обобщающий результаты и предоставляющий общие выводы и будущие перспективы, включая исследования, опубликованные после даты окончания поиска. При этом следует также выделить разделы, где имеется недостаточно знаний.

Стоит особо отметить, что в разрабатываемом документе дается анализ большого числа опубликованных работ по канцерогенным радиационным рискам, выполненных российскими учеными и специалистами, представляющими УНПЦ РМ ФМБА России, МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России и ЮУрИБФ ФМБА России. Большинство этих работ основано на результатах многолетних крупномасштабных наблюдений за российскими когортами облученных лиц.

В ходе обсуждения экспертами был поднят вопрос о том, что некоторые распространенные локализации рака, такие как рак гортани и рак яичек, не включены в проект разрабатываемого документа. Консультант Д. Ричардсон отметил, что выбор видов рака основан на отчете НКДАР ООН за 2006 год, при этом обоснования включения или исключения отдельного вида рака могут быть отдельно рассмотрены в тексте разрабатываемого документа.

Участники 71-й сессии отметили, что неопределенности, связанные с представленными результатами, требуют детального рассмотрения, включая выявление сильных и слабых сторон рассматриваемых исследований, потенциальных ошибок и потенциального влияния выбора по сравнению с альтернативными оценками риска или моделями. В результате обсуждения было решено включить в документ раздел, в котором будет дано сравнение актуальных результатов исследований, вошедших в разрабатываемый документ, с результатами исследований, представленных в докладах НКДАР ООН в 2006 и 2019 гг.

Предварительные выводы, сделанные в результате текущей работы над документом, таковы: (а) существенных отклонений от выводов отчета НКДАР ООН 2006 г. не обнаружено; (б) в отношении некоторых локализаций рака улучшилось понимание влияния модифицирующих факторов; (с) для нескольких локализаций рака были получены дополнительные доказательства их радиогенности. Согласно плану работы над документом, который

был подтвержден ЭГ на 71-й сессии, подготовка окончательного варианта документа ожидается в 2025 г.

Документ R.765 «Оценка влияния радиационного воздействия на заболевания системы кровообращения»

На сессии был представлен отчет о прогрессе в работе над документом и Приложение к нему, включающее следующие разделы: «биологические механизмы развития болезней системы кровообращения (БСК)», «клинические и патофизиологические данные», «обзор новых эпидемиологических данных о БСК», «проблемы, которые необходимо изучать в будущем», «заключение» и «выводы». В Приложении к отчету представлен огромный объем информации, подготовленный ЭГ под руководством С. Тапио (S.Tapio, Германия) до сентября 2023 г. и Л. Дауер (L. Dauer, США) с сентября 2023 г.

После обзора документа членами Комитета до сессии было получено 567 комментариев (316 редакционных, 84 общих и 167 смысловых) из 15 стран, в т. ч. из Российской Федерации. Преобладающее большинство комментариев были положительными, направленными на улучшение документа. Координатор Л. Дауер определил 6 комментариев, подлежащих обсуждению с членами Комитета во время сессии, включая определение доз и дозовых категорий, которые будут использоваться в документе; группировку исследований для различных сценариев облучения; кодирование заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра; определение преимуществ и ограничений исследований, включенных в обзор; новые подходы для оценки зависимости доза–эффект.

Критическим комментарием стало требование лучшего обоснования решения выполнять или нет прогнозирование риска, а также предложение рассмотреть альтернативные подходы. По мере выполнения обзора доступной литературы стало ясно, что данных, необходимых для выполнения таких расчетов, недостаточно, а гетерогенность результатов различных исследований только увеличивается по мере включения в обзор дополнительных исследований, поэтому ЭГ отказалась на данный момент от планов выполнить оценку зависимости доза–эффект и прогнозирование риска. Комитет признал обоснованность опасений относительно невозможности точного определения зависимости доза–эффект и согласился с тем, что они не будут включены в окончательный документ. Кроме того, было согласовано, что в документ будет добавлено введение, объясняющее использование того или иного термина меры риска, а также таблицы с дозовыми диапазонами и измеряемыми биологическими параметрами.

Комитет отметил существенный прогресс в работе ЭГ и одобрил обновленное название документа “Effects of ionizing radiation on the circulatory system” («Эффекты облучения системы кровообращения»). Он также рекомендовал ЭГ доработать черновик научных приложений, учитывая рекомендации и замечания, а также включив результаты исследований, опубликованные в 2023 г., выводы о риске БСК вследствие облучения, и представить доработанный документ для обсуждения на 72-й сессии НКДАР ООН в 2025 г.

Данный документ имеет важное значение, в т. ч. для нашей страны, т. к. БСК наряду со злокачественными новообразованиями являются основной причиной смерти населения развитых и развивающихся стран. Учитывая постоянное расширение контингентов, подвергающихся различным видам ионизирующего излучения, знание рисков и понимание механизмов развития БСК при облучении важно и необходимо для совершенствования радиационной защиты и медицинского обеспечения контингентов, подвергающихся (подвергшихся) облучению.

Документ R.766 «Воздействие ионизирующего излучения на нервную систему»

Проект отчета был одобрен на 69-й сессии НКДАР ООН. На 70-й сессии была утверждена ЭГ, которую возглавил М.К. Бэнион (M.K. O’Banion, США). В отчетном периоде число экспертов, входящих в эту группу, было увеличено, и был подготовлен подробный план документа; выделены подгруппы экспертов по направлениям «биология», «эпидемиология», «патофизиология», которые разработали стратегию поиска научных данных, а также критерии включения и исключения статей для подготовки первого черновика Приложения для обсуждения на следующей 72-й сессии.

Комитет отметил прогресс в работе по подготовке обзора литературы; а также одобрил изменение названия документа на “Effects of ionizing radiation on the nervous system” (“Эффекты облучения нервной системы»). Кроме этого, были рассмотрены и одобрены рекомендации по улучшению структуры будущего документа; разграничение исследований эффектов у человека и экспериментальных животных; включение в обзор нейродегенеративных заболеваний; а также предостережение, касающееся включения психосоциальных и психологических эффектов. Систематизация и критическая оценка накопленных к настоящему времени научных данных о влиянии ионизирующего излучения на нервную систему должны стать научной основой для совершенствования радиационной защиты и медицинского обеспечения контингентов, подвергающихся (подвергшихся) облучению при различных сценариях.

Итоги обсуждения отчетов Секретариата НКДАР ООН

Документ 71/7 «Реализация стратегии по улучшению сбора, анализа и распространения данных о радиационном облучении, включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по источникам и облучению»

На сессии были рассмотрены результаты деятельности экспертных групп по медицинскому и профессиональному облучению, задача которых состояла в анализе литературных источников и определении приоритетных направлений дальнейшего сбора данных в этих областях. Обсуждено и принято решение о создании третьей ЭГ, которая будет анализировать литературу по облучению населения источниками ионизирующего излучения. Предположительно в ее состав войдут эксперты, занимающиеся обработкой данных, полученных в ходе подготовки документа R 763 «Оценка облучения населения от источников ионизирующего излучения». Результаты рабочей группы по медицинскому облучению показали существенный рост публикаций за последнее время по этой тематике, что определило необходимость проведения новых оценок доз облучения населения в этой области. Поэтому принято решение о начале подготовки нового этапа сбора данных. К июню 2024 г. Комитет ожидал представления по официальным каналам номинаций контактных лиц по медицинскому облучению от государств-членов ООН. В России этот вопрос начали прорабатывать в 2023 г. ФМБА России направило официальный запрос в Роспотребнадзор с предложением назначить национальное контактное лицо (НКЛ) по медицинскому облучению для пред-

ставления данных в НКДАР ООН. На внутриведомственный запрос НИИРГ им. П.В. Рамзаева предложил кандидатуру специалиста института в этой области. Решение об утверждении представленной кандидатуры находится на рассмотрении в Роспотребнадзоре с июня 2023 г. В 2024–2025 гг. начинается подготовка к пересмотру опросных карт, которая отчасти была инициирована российской стороной. В 2026 г. планируется старт проекта по оценке доз облучения от медицинских источников.

Также на сессии был поднят вопрос о назначении странами заместителей национальных контактных лиц по сбору данных в обозначенных областях. Следует констатировать, что работа по сбору данных является в настоящее время приоритетной для Комитета и активность в этой области будет только нарастать. Планируется продолжение расширения формата взаимодействия Комитета с национальными контактными лицами посредством проведения регулярных вебинаров и он-лайн заседаний.

Российская Федерация на протяжении последних 7 лет принимала участие и представляла данные по облучению населения в соответствии с запросами Комитета.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным совершенствование системы межведомственного взаимодействия по вопросам сбора данных по облучению населения и персонала, и представления информации в НКДАР ООН. Следует подчеркнуть, что в 2019 г. в России организована межведомственная рабочая группа (МРГ) по сбору данных, а ее состав согласован с ФМБА России, Роспотребнадзором и Госкорпорацией «Росатом». Разработано Положение о МРГ. Однако официального статуса рабочая группа не имеет до сих пор, что усложняет межведомственное взаимодействие по данному вопросу.

Документ 71/8 «Реализация программы работы Комитета и предложений на период 2025–2029 гг., включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по эффектам и механизмам»

Особое место в работе сессии заняло определение дальнейших направлений научной деятельности Комитета. С этой целью регулярно оценивается актуальность предложений стран-участниц НКДАР ООН по новым научным проектам, которые детально прорабатываются специальной рабочей группой и обсуждаются на сессиях Комитета. Принятие проектов, которые выполняются НКДАР ООН, основывается на детальном анализе научной новизны; наличия новых опубликованных данных, которые можно положить в их основу; потенциального обеспечения ресурсами, включая наличие стран, обеспечивающих финансирование и экспертов, готовых принять участие в выполнение проектов. При этом важное значение имеет структура научных докладов НКДАР ООН и соответствующих приложений. Обычно рассмотрение предложений стран-участниц НКДАР ООН занимает около 5 лет, включая детальную оценку обсуждения этих предложений специальной рабочей группой по эффектам и механизмам, подготовку окончательного варианта предложений и принятие программы работ по проекту Комитетом. На сессии был обсужден план будущих направлений деятельности Комитета на период с 2025 по 2029 гг., который представила председатель специальной группы по эффектам и механизмам А. Фридл (A. Friedl, Германия).

Специальная группа по эффектам и механизмам в качестве первого приоритета деятельности Комитета в этом временном периоде предложила Комитету проект по радиационным эффектам у биоты с акцентом на «дикую» флору и фауну. Российская Федерация, которая ранее и инициировала этот проект, поддержала его для включения в план деятельности Комитета на 2025–2029 гг. В выступлении Российской делегации отмечен большой вклад в разрешение этой проблемы советских и российских ученых, в частности А.М. Кузина, В.М. Клечковского, Р.М. Алексахина и многих других.

В Российской Федерации до настоящего времени активно проводятся работы по оценке эффектов облучения биоты. Имеются новые данные по оценке таких эффектов в регионе ПО «Маяк», Чернобыльской АЭС, Семипалатинского полигона, территорий с высоким естественным радиационным фоном. Основной массив данных по эффектам облучения и дозам на природные организмы получены на территориях, подвергшихся загрязнению вследствие радиационных аварий на Южном Урале, Чернобыльской АЭС и испытаний ядерного оружия. Данные этих исследований не всегда обеспечивались адекватной дозиметрией и требуют дополнительного анализа. Вследствие этого наряду с анализом и обобщением данных по эффектам у биоты нужно уделить внимание методам экологической дозиметрии, особенно для анализа динамических радиологических ситуаций. Предполагается, что специальная рабочая группа по эффектам и механизмам подготовит предварительный план проекта, который будет обсужден на 72-й сессии.

Значительное внимание уделено обсуждению проблемы нераковых эффектов вследствие действия радиации. Подчеркнуто, что основное внимание в этом докладе будет уделено механизмам и их научному обоснованию, а не эпидемиологическим аспектам и оценкам риска. Проект по нераковым эффектам по мнению многих делегаций является слишком сложным для реализации. На прошлой сессии НКДАР ООН этот проект был поддержан российской делегацией при условии исключения из него генетических эффектов у потомства, эффектов внутриутробного облучения и психологических эффектов у облученных людей.

В связи с недостаточным финансированием Комитета А. Фридл предложила ранее одобренные Комитетом направления, посвященные действию радиации на глаз и иммунную систему, включить в единый проект по нераковым эффектам радиации. Представители нескольких стран-участниц НКДАР ООН, включая Российскую Федерацию, выступили против такого предложения, настаивая на отдельном рассмотрении радиационных эффектов глаза и иммунной системы. Российская делегация отметила важность исследования эффектов со стороны иммунной системы при разных режимах облучения человека и необходимость подготовки отдельного приложения по этой проблеме. Делегации Германии и Польши поддержали это предложение.

Во время дискуссии несколько стран, включая Российскую Федерацию, настояли на том, что главным приоритетным направлением деятельности Комитета на 2025–2029 гг. являются радиационные эффекты со стороны глаза. Причиной такого решения стала практическая потребность в свете Публикации 118 МКРЗ по этому вопросу. Предполагается начать формировать ЭГ по этой проблеме уже в конце 2024 г., а работа по проекту должна начаться в начале 2025 г. Также было решено, что, учитывая важность роли иммунной системы в развитии как раковых, так и нераковых эффектов, анализ эффектов влияния ионизирующего излучения на иммунную систему будет выделен в отдельное при-

ложение. Сроки реализации проекта будут определены, когда Комитет будет иметь более четкое представление об имеющихся ресурсах.

Комитет согласился с важностью темы, направленной на обобщение данных по облучению и радиационному воздействию на популяции и экосистемы природных организмов, и предполагает начать работу сразу после работы над документом «Действие ионизирующего излучения на глаза». Главной причиной неопределенности в сроках планирования новых проектов является недостаток ресурсов для выполнения научной программы НКДАР ООН.

После этой сессии специальная рабочая группа по эффектам и механизмам, которую возглавил А. Аувинен (Финляндия), будет уделять больше внимания повышению эффективности работы экспертных групп, а также готовить рекомендации для улучшения их работы. Серьезной проблемой остается привлечение компетентных экспертов для работы в составе экспертных групп. Комитет рассматривает возможность публичного размещения запросов на привлечение экспертов и активизации усилий по привлечению молодых ученых.

Документ 71/9 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности и принятие стратегии на период 2025–2029 гг.»

Комитет принял к сведению доклад секретариата о ходе работы в области общественной информации и информационно-просветительской деятельности в период 2020–2024 гг. и одобрил новую информационно-просветительскую стратегию на период 2025–2029 гг. Стратегия направлена на распространение выводов Комитета об уровнях радиации, эффектах и радиационных рисках, прежде всего среди научного сообщества, лиц, принимающих решения, широкой общественности, молодых специалистов, студентов и в публикациях в средствах массовой информации. Основными элементами стратегии являются:

– Усиление вклада Комитета во взаимодействие науки и политики внутри и за пределами разветвленной сети ООН.
– Расширение взаимодействия с научными, дипломатическими, академическими и профессиональными сообществами.
– Поощрение привлечения молодых специалистов к работе Комитета.

Научный комитет приветствовал онлайн публикацию буклета ЮНЕП «Радиация: эффекты и источники» на итальянском языке, в результате чего этот буклет будет доступен в общей сложности на 16 языках, и запланированную публикацию на болгарском языке в 2024 г., а также на языке урду в 2025 г. Комитет настоятельно призвал секретариат обновить буклет на основе докладов Комитета и приложений, опубликованных после выхода буклета, с намерением опубликовать обновленную версию к 70-летию НКДАР ООН (2025 г.). Комитет также призвал секретариат продолжать его перевод и популяризацию.

Комитет приветствовал публикацию выводов Комитета по докладу НКДАР ООН за 2020/2021 (приложение B) на всех официальных языках ООН. Все публикации доступны на веб-сайте НКДАР ООН. Комитет приветствовал продолжающуюся работу секретариата по публикации веб-сайта на всех официальных языках ООН в 2024 г.

Комитет предложил государствам-членам НКДАР ООН поддержать реализацию информационно-просветительской стратегии на 2025–2029 гг. посредством информационно-пропагандистской деятельности на национальном и региональном уровнях.

Здесь уместно задаться вопросом, насколько наша страна готова поддержать это предложение. Информационно-пропагандистская деятельность по радиационной тематике у нас не ведется ни на национальном, ни на региональном уровне. О докладах НКДАР ООН знают профессионалы, широкой публике эта аббревиатура не известна. В русскоязычной Википедии, одном из самых популярных интернет-ресурсов у школьников и студентов, нет информации про НКДАР ООН[1], в статье про аварию на Чернобыльской АЭС, где цитируются материалы Чернобыльского форума 2005–2006 гг., выводы НКДАР не упоминаются. В рунете нет ссылок на подготовленный Комитетом к 30-летию Чернобыля популярный буклет ЮНЕП «Радиация: эффекты и источники», а также на опубликованный в 2023 г. информационный бюллетень НКДАР по Фукусиме, отражающий основные выводы научного доклада 2020/2021 НКДАР [7], хотя и буклет, и бюллетень доступны на русском языке. При этом в массовом сознании россиян, по результатам проведенного в 2023 г. онлайн опроса, сохраняются представления о массовых жертвах Чернобыльской и Фукусимской радиации [8].

При очевидной необходимости массовой популяризации научных знаний о действии радиации, реальной заинтересованности нет ни у государства, ни у ученых. Профессиональные научные организации массовой популяризацией не занимаются, за исключением ИБРАЭ РАН, который делает это эпизодически. Например, в этом году Институт будет второй раз участвовать в ежегодном всероссийском фестивале «Наука 0+»с темой «Поговорим о радиации». Фестиваль науки[2] – масштабный социальный проект в области популяризации науки, который проводится во всех регионах России на более чем 400 площадках. В нем принимают участие ВУЗы, музеи и даже школы, а в числе экспертов и спикеров – ученые с мировыми именами. Фестиваль проводит Минобрнауки России при поддержке МГУ М.В. Ломоносова и Российской академии наук. Участие в фестивале других профильных научных организаций – хорошая возможность как для популяризации научных знаний о действии радиации, в том числе о научной работе НКДАР ООН, так и для повышения имиджа организации.

Заключение

В рамках заседаний Рабочей группы на 71-й сессии НКДАР ООН (20–24 мая 2024 г.) состоялось обсуждение научных отчетов Комитета, отчетов Секретариата и был подготовлен отчет Генеральной Ассамблее ООН. При рассмотрении научных отчетов основное внимание было уделено документам R.762 «Повторные первичные раки после радиотерапии» и R.763 «Оценка облучения населения от источников ионизирующего излучения», которые должны быть закончены в текущем году. Отмечено, что работа по подготовке отчетов идет по плану. Наибольшие дискуссии возникли при обсуждении второго отчета, но в основном он был одобрен для публикации. Наиболее существенные изменения коснулись оценки дозы облучения населения от природных источников радиации. Средняя годовая эффективная доза от природных источников составляет около 3,0 мЗв, что превышает предыдущую оценку Комитета 2,4 мЗв. По сравнению с природными источниками, облучение населения от техногенных радионуклидов в окружающей

[1] В англоязычной Википедии (en.wikipedia.org) есть отдельная статья “UNSCEAR”.

[2] https://festivalnauki.ru/

среде существенно ниже и в целом согласуется с предыдущими оценками Комитета. Наибольший вклад в коллективную дозу облучения населения вносят предприятия угольной промышленности, атомная отрасль находится на втором месте по этому показателю. Годовые дозы для населения в районах остаточного радиационного загрязнения на территории Белоруссии, Российской Федерации и Украины составляют от десятков микрозивертов до 1–2 мЗв от техногенных источников излучения. В районе АЭС «Фукусима-1» текущие годовые дозы облучения жителей составляют от нескольких микрозивертов до 0,3 мЗв.

Комитет продолжает систематическую работу по реализации стратегии по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению. Принято решение о начале подготовки нового этапа сбора данных по медицинскому облучению. В 2024 г. Комитет ожидает представления по официальным каналам номинаций национальных контактных лиц по медицинскому облучению от государств-членов ООН.

Также состоялось обсуждение промежуточных отчетов «Эпидемиологические исследования радиации и рака», «Оценка влияния радиационного воздействия на заболевания системы кровообращения» и плана работы по новому проекту «Воздействие ионизирующего излучения на нервную систему». Были рассмотрены и отчеты Секретариата: документ НКДАР ООН 71/7 «Реализация стратегии по улучшению сбора, анализа и распространения данных о радиационном облучении, включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по источникам и облучению», документ 71/8 «Реализация программы работы Комитета и предложений на период 2025–2029 гг., включая рассмотрение результатов работы специальной рабочей группы Комитета по эффектам и механизмам», документ 71/9 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности и принятие стратегии на период 2025–2029 гг.».

По итогам сессии подготовлен отчет Генеральной Ассамблее ООН. Принято решение, что следующая сессия НКДАР ООН состоится 16–20 июня 2025 г. в Вене.

Благодарность

Авторы благодарят за участие в рецензировании документов НКДАР ООН сотрудников УНПЦ РМ ФМБА России к.б.н. Е.А. Блинову и к.б.н. Е.А. Кодинцеву, сотрудников ФМБЦ им. А.И. Бурназяна Ю.В. Кроткову, А.Н. Малахову и специалиста НПО «Доза» к.т.н. А.А. Цапалова, сотрудников НИИРГ Д.В. Кононеко и к.б.н. А.В. Водоватова, а также Н.С. Котову (УНПЦ РМ ФМБА России) за помощь в подготовке статьи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. 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 [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 Russ.)]. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-5-14.
2. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I: Sources. Annex B: Exposures from Natural Radiation Sources. New York: United Nations, 2000. 76 p. ISBN 92-1-142238-8.
3. 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.
4. UNSCEAR. Evaluation of Data on Thyroid Cancer in Regions Affected by the Chernobyl Accident. A White Paper to Guide the Scientific Committee's Future Programme of Work. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations, New York, 2018b.
5. 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.
6. 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.
7. The Fukushima-Daiichi Nuclear Power Station Accident: an overview. URL: unscear.org.
8. Мелихова Е.М., Кузнецова Е.О. К вопросу об общественной приемлемости проектов по захоронению РАО // Радиоактивные отходы. 2023. №4(25). С.23-34 [Melikhova EM., Kuznetsova EO. On the Public Acceptance of Deep Geological Repository Development in the Krasnoyarsk Region. Radioactive Waste. 2023;4(25):23-34 (In Russ.)]. DOI: 10.25283/2587-9707-2023- 4-23-34.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-15-20

С.М. Роднева[1], Л.П. Сычева[1], А.А. Максимов[1], Е.С. Жорова[1], А.А. Цишнатти[1], Г.С. Тищенко[1], Ю.А. Федотов[1, 2], Т.М. Трубченкова[1], Е.И. Яшкина[1], Д.В. Гурьев[1], В.Г. Барчуков[1]

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ОКСИДА ТРИТИЯ И ^{3}H-ТИМИДИНА В СЕЛЕЗЕНКЕ И КОСТНОМ МОЗГЕ КРЫС WISTAR ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

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

[2] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва

Контактное лицо: Софья Михайловна Роднева, e-mail: sontyaga@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Работа объектов использования атомной энергии, в том числе АЭС, сопровождается образованием и выбросом соединений трития в окружающую среду. Имеющиеся в настоящий момент данные о биологических эффектах трития, в особенности его органических соединений, весьма разрозненны и фрагментарны. До сих пор нет единого мнения по поводу нормативного регулирования содержания неорганических и органических соединений трития в разных средах. Это приводит, например, к серьезным различиям принятых в разных странах значений допустимых уровней содержания трития в окружающей среде. Все это требует проведения дополнительных экспериментальных исследований и расчетов в целях гармонизации нормативов и обеспечения безопасности населения, проживающего вблизи предприятий, где имеет место выброс трития. Цель настоящей работы – сравнительная оценка длительного воздействия трития органической и неорганической форм на млекопитающих с использованием молекулярно-клеточных показателей.

Материал и методы: Проведено исследование *in vivo* на самцах крыс, получавших перорально питьевую воду, содержащую оксид трития (НТО) или органические соединения трития (ОСТ) в виде ^{3}H-тимидина с объемной активностью 800 кБк/л в течение 10, 21 и 31 сут. Оценивалось количество фокусов репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК в спленоцитах крыс методом иммуноцитохимического окрашивания фокусов фосфорилированного гистона H2AX (γH2AX). Также был проведен анализ частот полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) костного мозга с микроядрами (МЯ).

Результаты: Определен генотоксический эффект трития обеих форм по значительному выходу ДР ДНК в спленоцитах и уровню МЯ в ПХЭ костного мозга (более выраженный эффект на 31 сут действия ОСТ). При хроническом воздействии ^{3}H-тимидина на 21 и 31 сут количество фокусов γH2AX достоверно увеличивается, при этом в случае НТО уровень фокусов на 31 сут достоверно не изменяется. Воздействие НТО и ^{3}H-тимидина вызвало приблизительно одинаковую индукцию ПХЭ с микроядрами на 10 и 21 сут, однако к 31 сут эффект ^{3}H-тимидина был приблизительно на 40 % выше, чем НТО.

Заключение: Результат данной работы расширяет представления о мутационном процессе в клетках млекопитающих, подвергающихся воздействию внутреннего ионизирующего излучения при приеме соединений, содержащих тритий. Отмечается повышенная генотоксичность при приеме крысами питьевой воды, содержащей соединения трития с объемной активностью 800 кБк/л. Полученные данные указывают на необходимость использования дифференциального подхода при нормировании поступления соединений трития в организм.

Ключевые слова: *тритий, тритированная вода, оксид трития, органически связанный тритий, ^{3}H-тимидин, фокусы γH2AX, двунитевые разрывы ДНК, спленоциты, микроядерный тест, полихроматофильные эритроциты, крысы*

Для цитирования: Роднева С.М., Сычева Л.П., Максимов А.А., Жорова Е.С., Цишнатти А.А., Тищенко Г.С., Федотов Ю.А., Трубченкова Т.М., Яшкина Е.И., Гурьев Д.В., Барчуков В.Г. Генотоксический эффект оксида трития и ^{3}H-тимидина в селезенке и костном мозге крыс Wistar при длительном поступлении с питьевой водой // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 15–20. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-15-20

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-15-20

S.M. Rodneva[1], L.P. Sycheva[1], A.A. Maksimov[1], E.S. Zhorova[1], A.A. Tsishnatti[1], G.S. Tishchenko[1], Yu.A. Fedotov[1, 2], T.M. Trubchenkova[1], E.I. Yashkina[1], D.V. Guryev[1], V.G. Barchukov[1]

Genotoxic Effects in Spleen and Bone Marrow of Wistar Rats Chronically Exposed to Tritium Oxide and ^{3}H-Thymidine with Drinking Water

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

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

Contact person: Sofya Mikhailovna Rodneva, e-mail: sontyaga@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: The operation of nuclear facilities such as NPPs is accompanied by the formation and release of tritium compounds into the environment. Currently available data on the biological effects of tritium, especially its organic compounds, are very scattered and fragmentary. There is still no consensus on the regulation of the content of inorganic and organic tritium compounds in different environments. This leads, for example, to a wide range of permissible levels of tritium in the environment in different countries, which requires additional experimental and calculated data in order to harmonize standards and ensure the safety of the members of the public living near such nuclear facilities. The purpose of this work is a comparative assessment of molecular cellular biological effects (formation of DNA double-strand breaks and micronuclei) upon exposure to individual tritiated compounds in mammals.

Material and methods: An *in vivo* study was conducted on male rats that received orally drinking water containing tritium oxide (HTO) or ^{3}H-thymidine with a volumetric specific activity of 800 kBq/l for 10, 21 and 31 days. The number of DNA double-strand break (DSB) repair foci in rat splenocytes was assessed by immunocytochemical staining of phosphorylated histone H2AX (γH2AX) foci. An analysis of the frequencies of polychromatophilic erythrocytes (PCE) with micronuclei (MN) in the bone marrow of rats was also carried out.
Results: The genotoxic effect of both forms of tritium was determined by a significant yield of DNA DSBs in splenocytes and micronuclei in bone marrow PCE (a more pronounced effect on the 31st day of ^{3}H-thymidine action). With chronic exposure to ^{3}H-thymidine on days 21 and 31, the number of γH2AX foci significantly increases; in the case of HTO, the level of foci on days 31 does not significantly change. Exposure to HTO and ^{3}H-thymidine caused approximately the same induction of PCE with micronuclei on days 10 and 21, but by day 31 the effect of ^{3}H-thymidine was approximately 40 % greater than that of HTO. The experiment revealed a likely genotoxic effect of inhaled tritium in control rats that were kept in the same room as the rats that received HTO and ^{3}H-thymidine orally. However, additional experiments are needed to confirm this effect.
Conclusion: The result of this work expands the understanding of the mutation process in mammalian cells exposed to internal ionizing radiation when taking compounds containing tritium. Increased genotoxicity is observed when rats ingest drinking water containing tritium with an activity of 800 kBq/l.

Keywords: *tritium, tritiated water, organically bound tritium, ^{3}H-thymidine, γH2AX foci, DNA double-strand breaks, splenocytes, micronucleus test on polychromatophilic erythrocytes, rats*

For citation: Rodneva SM, Sycheva LP, Maksimov AA, Zhorova ES, Tsishnatti AA, Tishchenko GS, Fedotov YuA, Trubchenkova TM, Yashkina EI, Guryev DV, Barchukov VG. Genotoxic Effects in Spleen and Bone Marrow of Wistar Rats Chronically Exposed to Tritium Oxide and ^{3}H-Thymidine with Drinking Water. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):15–20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-15-20

Введение

В настоящее время в связи с развитием атомной энергетики продолжают оставаться острыми проблемы, связанные с нормированием трития в окружающей среде. Известно, что тритий образуется в результате работы атомных реакторов и среди выбросов радионуклидов занимает ведущую позицию [1]. Многие специалисты указывают на необходимость снижения нормативов содержания трития в окружающей среде, что обусловлено несколькими обстоятельствами. Во-первых, накапливаются данные о повышенной частоте возникновения злокачественных новообразований у населения, проживающего вблизи атомных реакторов [1]. Во-вторых, следует учесть, что при разработке нормативов в основном рассматривали эффект трития в форме тритированной воды (НТО), тогда как установлено, что тритий может поступать в организм в виде органических соединений трития (ОСТ) [2–4]. Кроме того, тритий, поступающий в организм в виде НТО, частично способен в результате химических реакций и обменных процессов образовывать ОСТ [5]. В отличие от НТО, ОСТ распределяется в клетках и тканях гетерогенно, локально создавая высокие дозы, приводящие к серьезным повреждениям органических молекул [6]. Показано, что прогнозируемые дозы облучения работников различных производств, рассчитанные по моделям кинетики ОСТ и НТО при одинаковом поступлении в организм, различаются в 2–2,5 раза [7]. В-третьих, нормативы для трития и его соединений значительно отличаются в разных странах, от 100 Бк/л в большинстве стран Европейского Союза до 7000 Бк/л в Канаде, 7600 Бк/л в России, 30000 Бк/л в Финляндии и более 76000 Бк/л в Австралии [8, 9], что требует дополнительных экспериментальных и эпидемиологических данных для их гармонизации.

В настоящее время сравнительные работы по биологическим эффектам НТО и ОСТ *in vivo* на млекопитающих малочисленны, а данные по генотоксическим эффектам этих соединений единичны. В связи с этим, целью настоящей работы являлась сравнительная оценка длительного воздействия трития органической и неорганической форм на млекопитающих с использованием молекулярно-клеточных показателей. Были решены следующие задачи:

1) Сравнительная оценка количества остаточных фокусов репарации ДР ДНК γH2AX в спленоцитах крыс при хроническом поступлении с питьём НТО и ^{3}H-тимидина;
2) Определение уровня ПХЭ с МЯ в костном мозге крыс при хроническом поступлении с питьём НТО и ^{3}H-тимидина.

Материал и методы

Экспериментальные животные и соединения трития

Исследование проведено на 52 крысах-самцах Wistar, полученных из питомника ФИБХ РАН НПП «Питомник лабораторных животных» (Пущино, Московская область), имеющих массу тела 308,2±41,6 г на начало исследования. Эксперименты выполнены в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных [10], используемых в научных целях. Животных содержали на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде и пище. Животных разделили на 3 группы: Контроль, НТО, ОСТ по 16–18 животных в каждой. Контрольные крысы получали дистиллированную воду. Животные двух других групп потребляли дистилированную воду с соединениями трития (НТО и ^{3}H-тимидин) с объемной активностью 800 кБк/л. Данные по полученной крысами активности представлены в табл. 1.

При выборе значения объемной активности соединений трития руководствовались наибольшим из известных нормативов допустимого содержания трития в питьевой воде 76 кБк/л, принятым в Австралии [9], увеличенным в 10 раз с учетом более высокой скорости метаболизма у крыс по сравнению с человеком и допустимости отсутствия токсических эффектов.

Животных наблюдали в течение 31 сут с ежедневными измерениями количества выпитой жидкости. Декапитацию и взятие образцов проводили на 10, 21 и 31 сут у 5–6 животных из каждой экспериментальной группы.

Для молекулярно-генетических исследований использовали селезенку и костный мозг из бедренной кости.

Метод оценки повреждений ДНК по фокусам γH2AX

Наиболее серьезными повреждениями клетки, индуцированными ионизирующим излучением, являются ДР ДНК. Их наличие и количественное изменение со временем коррелирует с наличием белков репарации ДР ДНК, образующих фокусы в местах повреждений ДНК или рядом с ними. Для выявления и количественной

оценки повреждений ДНК (фокусы γH2AX) в клетках селезенки крыс Wistar, проводили иммуноцитохимическое окрашивание на наличие фокусов γH2AX по общепринятой методике [11]. Использовали первичные кроличьи антитела против γH2AX (фосфо S139, разведение 1:800, клон EP854(2)Y, Abcam, Waltham, MA, США). После нескольких промывок в фосфатно-солевом буфере, клетки инкубировали 1 час со вторичными антителами IgG (*H+L*) козы против мыши (конъюгированными с Alexa Fluor 488, разведение 1:1600; Abcam, Waltham, MA, США). Для окраски ДНК и предотвращения фотовыцветания использовали содержащую DAPI заключающую среду ProLong Gold (Life Technologies, США).

Визуализацию, документирование и обработку иммунноцитохимических микроизображений осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенном видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (возбуждение 340–380 нм и эмиссия 435–485 нм), B-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 600 клеток на экспериментальную группу.

Микроядерный тест на ПХЭ

Препараты клеток костного мозга для учета МЯ готовили общепринятым способом в соответствии с методическими рекомендациями [12, 13]. После декапитации костный мозг из бедренной кости вымывали с использованием эмбриональной телячьей сыворотки крови. Суспензию центрифугировали (1000 об/мин, 5 мин), супернатант сливали и из осадка готовили мазки на предметных стеклах, которые окрашивали по методу Романовского–Гимза. На зашифрованных препаратах анализировали по 1000 ПХЭ от каждого животного для учета ПХЭ с МЯ.

Статистический анализ

Результаты статистически обрабатывали в программах Microsoft Excel и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Определяли среднее значение показателей в группах, погрешность средней и стандартное отклонение. Межгрупповые сравнения проводили с помощью теста Манна–Уитни и по критерию χ^2. Отличия считали статистически достоверными при $p \leq 0{,}05$.

Результаты

Оценка уровня фокусов репарации ДР ДНК в клетках селезенки

В результате проведенных исследований по оценке выхода ДР ДНК на основании анализа фокусов γH2AX в спленоцитах крыс, получавших в течение 10–31 сут питьевую воду, содержащую соединения трития с объемной активностью 800 кБк/л, выявлено, что как НТО, так и ^{3}H-тимидин (непосредственно способен включаться в молекулу ДНК), вызывают статистически значимое ($p \leq 0{,}005$) увеличение количества повреждений ДНК по сравнению с контролем, начиная с 10 сут эксперимента (табл. 1).

На 10 сут эксперимента у крыс, получавших воду с ^{3}H-тимидином, количество фокусов γH2AX было статистически значимо выше по сравнению с животными, получавшими НТО (при $p \leq 0{,}05$).

В последующие сроки (на 21 и 31 сут) при хроническом воздействии ОСТ при межгрупповом сравнении количество фокусов γH2AX достоверно увеличивается.

Таблица 1

Результаты анализа МЯ в ПХЭ костного мозга и количества фокусов γH2AX в спленоцитах крыс при воздействии НТО и ^{3}H-тимидина с объемной активностью 800 кБк/л в течение 10, 21 и 31 сут

Results of MN test in polychromatophilic red blood cells and γH2AX foci number in spleen cells of rats exposed to HTO and ^{3}H-thymidine with a volume activity of 800 kBq/l for 10, 21 and 31 days

Срок исследования, сут	Вид воздействия	Накопленная активность, кБк	Кол-во крыс в группе	Количество фокусов γH2AX на ядро $x_{ср} \pm m$	Количество ПХЭ с микроядрами на 1000 ПХЭ $x_{ср} \pm m$
10	Контроль	0	5	1,6±0,2	2,0±0,3
	НТО	250 ± 9	5	6,7±0,5*	6,4±1,3*
	^{3}H-тимидин	237 ± 44	6	10,9±0,5*	5,5±1,3*
21	Контроль	0	6	4,6±0,3	2,3±0,5
	НТО	491 ± 28	6	12,1±0,4*	6,2±1,2*
	^{3}H-тимидин	538 ± 57	5	13,0±0,3*	5,8±2,1*
31	Контроль	0	6	7,5±0,4	4,2±0,8
	НТО	762 ± 4	6	11,9±0,7*	6,5±1,2
	^{3}H-тимидин	811 ± 118	6	14,1±0,6*	9,0±1,6*

Примечание: * Различия от одновозрастного контроля статистически значимы по критерию Манна–Уитни для фокусов γH2AX; по критерию χ^2 для ПХЭ с микроядрами при $p \leq 0{,}05$

В случае НТО уровень фокусов на 31 сут достоверно не изменяется по сравнению с 21 сут.

Таким образом, хроническое поступление трития в форме ^{3}H-тимидина и НТО вызывает значительное увеличение уровня повреждений ДНК в клетках селезенки крыс, играющей важную роль в процессах кроветворения и иммунной защиты. Генотоксический эффект в случае воздействия ОСТ в форме ^{3}H-тимидина увеличивается с течением времени, в отличие от воздействия НТО.

Оценка частоты ПХЭ с микроядрами

Результаты сравнительной оценки частоты встречаемости ПХЭ с МЯ в экспериментальных группах представлены в табл. 1. Средняя частота ПХЭ с микроядрами у контрольных крыс составила 2,0, 2,33 и 4,17 ‰ на 10, 21 и 31 сут эксперимента соответственно. На 10 и 21 сут эксперимента этот показатель соответствует контрольным значениям, полученным нами в других экспериментах и отмеченным в литературе, который составляет ~2 ‰ [14, 15]. Национальная токсикологическая программа (NTP) определяет среднюю частоту эритроцитов периферической крови с микроядрами у здоровых интактных крыс в пределах 1,66–3,16 ‰ (исторический контроль) [16]. Следует отметить, что на 31 сут эксперимента частота ПХЭ крыс с микроядрами повышена по сравнению с 10 и 21 сут эксперимента, что коррелирует с полученными данными по фокусам репарации ДР ДНК в спленоцитах.

НТО статистически значимо повышает частоту ПХЭ с микроядрами по сравнению с контрольными группами на 10 и 21 сут воздействия в 3,2 и 2,7 раза, соответственно. На 31 сут эксперимента это повышение заметно, но статистически не достоверно. Эффект НТО не изменяется с длительностью воздействия и варьирует в небольшом диапазоне: 6,4, 6,2, 6,5 ‰ на 10, 21 и 31 сут, соответственно.

Близкие значения частоты ПХЭ с МЯ отмечены при поступлении ^{3}H-тимидина в течение 10 и 21 сут (5,5 и 5,8 ‰ соответственно). После 31 сут отмечено статистически значимое повышение частоты этого показателя до 9 ‰.

При анализе соотношения показателя ПХЭ с МЯ на 31 сут эксперимента ^{3}H-тимидин проявляет более высокую

мутагенную активность, чем НТО ($p \leq 0{,}009$). Таким образом, воздействие НТО и ^{3}Н-тимидина с объемной активностью 800 кБк/л по индукции ПХЭ с микроядрами на 10 и 21 сут имели близкие значения. Однако к 31 сут эффект ^{3}Н-тимидина был на ~40 % выше, чем НТО.

Обсуждение

В проведенном исследовании были выявлены генотоксические эффекты хронического поступления органических и неорганических соединений трития как в спленоцитах, так и в костном мозге крыс.

При анализе фокусов репарации ДР ДНК иммуноцитохимическим методом (фокусы γH2AX) в клетках селезенки было установлено увеличение их количества относительно контроля, как при воздействии НТО, так и при воздействии ^{3}Н-тимидина во все временные точки (10, 21 и 31 сут). Наряду с этим, у крыс, получавших воду с ^{3}Н-тимидином, количество фокусов γH2AX было статистически значимо выше, по сравнению с животными, получавшими НТО на 10 сут эксперимента, и с течением времени генотоксический эффект ^{3}Н-тимидина увеличивался. По всей видимости, это связано с особенностями метаболизма НТО, имеющего свойства обычной воды со свободным перемещением как внутрь клетки, так и за ее пределы, тем самым формируя основную дозу излучения вне ядер клетки. Известно, что распад трития сопровождается испусканием низкоэнергетических электронов, средняя длина пробега которых в биологических средах составляет всего 0,4–0,6 мкм [17]. Что касается эффективности действия ^{3}Н-тимидина, то ранее на культурах клеток нами было показано, что, при условии одинаковой объемной активности в среде культивирования, ^{3}Н-тимидин включается в клетки в несколько десятков раз активней, по сравнению с НТО [18]. Как результат, активность трития в ядрах клеток, инкубированных с ^{3}Н-тимидином, превышает его активность в ядрах клеток, инкубированных с оксидом трития, уже в сотни раз.

В случае хронического поступления НТО нами не было найдено достоверных отличий у групп, подвергавшихся воздействию в течение 21 и 31 сут.

При анализе ПХЭ костного мозга крыс с использованием микроядерного теста отмечен генотоксический эффект трития обеих форм на всех сроках исследования. В монографии IARC не рассмотрены конкретные публикации по мутагенному эффекту трития в двух формах, но указано, что все излучатели бета-частиц, в том числе тритий, индуцируют ДНК-повреждения, хромосомные аберрации и генные мутации в клетках человека. Доказательства канцерогенности трития у экспериментальных животных считают достаточными [19].

В нашем исследовании на 21 сут достигается равновесие для НТО (и для селезенки, и для костного мозга), следовательно, его дальнейшего накопления не происходит. В то же время наблюдаемые на разных сроках эффекты ^{3}Н-тимидина указывают на возможность его накопления при постоянном поступлении. Этот феномен отмечают и другие авторы. Так, в экспериментах на самках мышей было показано, что в условиях непрерывного поступления НТО содержание трития увеличивается с каждым днем до момента, когда ежедневно количество захвата компенсируется его экскрецией [20]. Тогда достигается равновесие, и содержание трития становится относительно постоянным. Согласно расчету, равновесие достигается через 10 сут хронического ежедневного поступления трития. В этом отношении для оценки токсичности соединений трития *in vivo* особый интерес представляет применение именно МЯ теста на ПХЭ мышей и крыс. Известно, что ПХЭ образуются в костном мозге после выталкивания ядра из нормоцита, за 24 ч они превращаются в нормохромные эритроциты и выходят в кровь. Учет ПХЭ с микроядрами позволяет оценить эффект фактора, действующего в течение последних 24 ч, как бы длительно он ни действовал на организм до этого. Из табл. 1 видно, что эффект НТО приблизительно одинаков при всех исследованных сроках воздействия, тогда как эффект ОСТ повышается с длительностью. Учитывая особенности кинетики ПХЭ в костном мозге, более высокий эффект можно наблюдать только при действии более высокой дозы трития, т.е. с его накоплением в организме.

Сравнительные исследования биологического действия НТО и ОСТ *in vivo* немногочисленны. В работах [21, 22] оценивали эффект у мышей при длительном поступлении с водой НТО или ОСТ, причем одна из концентраций (1 МБк/л) была близка к использованной в нашем эксперименте. Однако в этих исследованиях частота ПХЭ с микроядрами и количество фокусов γH2AX при действии НТО и ОСТ оставались на уровне контроля через 1 или 8 мес после начала эксперимента. Следует отметить несколько методических аспектов этой работы, которые, по-видимому, не позволили выявить эффект НТО и ОСТ в концентрации 1 МБк/л и выше. Отсутствие генотоксических эффектов в случае воздействия ОСТ можно объяснить различием использованных в работе соединений. В нашем исследовании мы использовали ^{3}Н-тимидин, который способен встраиваться в молекулу ДНК, формируя ее повреждения, а в работах [21, 22] – смесь тритированных аминокислот (глицин, аланин, пролин). Так, в экспериментах на культурах клеток было продемонстрировано, что эффект от воздействия тритированного тимидина был в среднем в два раза выше, чем от воздействия тритированных аминокислот [23]. В том же исследовании [21] имеется соответствие данным, полученным в настоящем эксперименте. При оценке цитогенетического эффекта в лимфоцитах периферической крови мышей показано достоверное увеличение уровня хромосомных аберраций при действии НТО и ОСТ в 1,75 и 1,2 раза через месяц после начала воздействия. Через 8 мес частота хромосомных аберраций при действии НТО определена на уровне контроля, тогда как ОСТ в концентрации 1 МБк/л повышал этот показатель приблизительно в 3 раза, т.е. тритий в форме ОСТ имеет более высокий генотоксический эффект по сравнению с НТО и γ-излучением [21]. В подтверждение более высокой токсичности ОСТ по сравнению с НТО можно отметить исследование *in vitro* [18], в котором индукция двунитевых разрывов ДНК при воздействии ^{3}Н-тимидина по сравнению с НТО была в 6,5 раз выше.

В монографии IARC 78 [19] обобщены сравнительные данные по распределению, удержанию и выведению трития в форме НТО и ОСТ (^{3}Н-тимидин) в организме человека и животных. Во всех проведенных исследованиях показано, что содержание трития в организме после его однократного введения в форме ОСТ оказывается от 3 до 30 раз больше по сравнению с его введением в форме НТО, причем его количество распределено неравномерно. Например, в мозге, в печени и в стенке тонкой кишки определяется в 3, 15 и 17 раз больше трития, введенного в форме ОСТ по сравнению с НТО соответственно. В связи с этим указано, что потребление трития в форме ОСТ может увеличить радиационную нагрузку примерно в 2 раза.

Кроме того, в проведенном нами эксперименте было выявлено, что уровень фокусов γH2AX у интактных крыс на 31 сут вырос в ~5 раз, а уровень МЯ в ~2 раза

(относительно контроля на 10 сут). Полученный эффект может быть объяснен тем, что все крысы содержались в одном помещении, хотя и в разных клетках. Со временем, крысы, не потреблявшие тритированные соединения перорально, возможно, подвергались воздействию данных соединений, содержащихся в воздухе. Но для подтверждения этого предположения необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании определен генотоксический эффект НТО и ^{3}Н-тимидина с объемной активностью 800 кБк/л микроядерным тестом в ПХЭ костного мозга и иммуноцитохимическим методом в спленоцитах крыс. Показано, что тритий в форме ^{3}Н-тимидина не имеет тенденции к равновесию на 31 сут, в отличие от НТО, и его генотоксический эффект увеличивается со временем поступления и на 31 сут значительно превышает эффект от НТО. Следовательно, необходимо учитывать временные параметры при сравнении эффектов НТО и ^{3}Н-тимидина. Таким образом, полученные данные указывают на необходимость использования дифференциального подхода при нормировании поступления соединений трития в организм.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fairlie I. The Hazards of Tritium-Visited // Med Confl Surviv. 2008. No. 24(4). P. 306-19. DOI: 10.1080/13623690802374239. PMID: 19065871.
2. Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Еремина Н.А., Максимов А.А. Распространение трития и его соединений в окружающей среде при нормальных условиях эксплуатации Калининской АЭС // Мед. труда и пром. экол. 2021. Т. 61, № 9. С. 594–600.
3. Balonov MI., Likhtarev IA., Moskalev Y. The Metabolism of ^{3}H Compounds and Limits for Intakes by Workers // Health Phys. 1984. No. 47(5). P. 761-73. DOI: 10.1097/00004032-198411000-00008. PMID: 6511419.
4. HPA. Review of Risks from Tritium. RCE-4. Chilton: Health Protection Agency, 2007. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7da092e5274a6b89a512ed/RCE-4_Advice_on_tritium.pdf
5. Kim SB., Baglan N, Davis PA. Current Understanding of Organically Bound Tritium (OBT) in the Environment // J Environ Radioact. 2013. No.126. P. 83-91. https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2013.07.011
6. Harrison JD, Khursheed A, Lambert BE. Uncertainties in Dose Coefficients for Intakes of Tritiated Water and Organically Bound Forms of Tritium by Members of the Public // Radiat Prot Dosimetry. 2002. No. 98(3). P. 299-311. DOI: 0.1093/oxfordjournals.rpd.a006722. PMID: 12018747.
7. Снигирёва Г.П., Хаймович Т.И., Богомазова А.Н. и др. Цитогенетическое обследование профессионалов-атомщиков, подвергавшихся химическому воздействию β-излучения трития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 1. С. 60-66.
8. Нормы радиационной безопасности. НРБ-99/2009. СанПин 2.6.1.2523-09. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Приложение 2а.
9. Gueguen Y, Priest ND, Dublineau I, Bannister L, Benderitter M, Durand C, et al. In Vivo Animal Studies Help Achieve International Consensus on Standards and Guidelines for Health Risk Estimates for Chronic Exposure to Low Levels of Tritium in Drinking Water // Environ Mol Mutagen. 2018. No. 59(7). P. 586-94. DOI: 10.1002/em.22200. PMID: 30151952.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals used for Scientific Purposes. ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj
11. Osipov A, Chigasova A, Yashkina E, Ignatov M, Fedotov Y, Molodtsova D, Vorobyeva N, Osipov AN. Residual Foci of DNA Damage Response Proteins in Relation to Cellular Senescence and Autophagy in X-Ray Irradiated Fibroblasts // Cells. 2023. Apr 21. No. 12(8). P. 1209. DOI: 10.3390/cells12081209. PMID: 37190118.
12. Schmid W. The Micronucleus Test // Mutat Res. 1975. No. 31. P. 9-15. DOI: 10.1016/0165-1161(75)90058-8. PMID: 48190.
13. OECD Guideline for the Testing Of Chemicals N474. 2016. Mammalian Erythrocytes Micronucleus Test. Adopted: 29 July 2016 https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264762-en.pdf?expires=1619012690&id=id&accname =guest&checksum=86524B6E2974E8366F62DA2CFD91BDB7
14. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом: Методические рекомендации. М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации; 2001. 22 с.
15. Heddle JA, Cimino MC, Hayashi M, et al. Micronuclei as an Index of Cytogenetic Damage: Past, Present, and Future // Environ Mol Mutagen. 1991. No. 18. P. 277-91. DOI: 10.1002/em.2850180414. PMID: 1748091.
16. Smith-Roe SL, Wyde ME, Stout MD, et al. Evaluation of the Genotoxicity of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Male and Female Rats and Mice Following Subchronic Exposure // Environ Mol Mutagen. 2020. No. 61(2). P. 276-290. DOI: 10.1002/em.22343. PMID: 31633839.
17. Alloni D, Cutaia C, Mariotti L, Friedland W, Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy H3 Emitters // Radiat Res. 2014. No. 182. P. 322-30. DOI: 10.1667/RR13664.1.
18. Воробьева Н.Ю., Кочетков О.А., Пустовалова М.В. и др. Сравнительные исследования образования фокусов γH2AX в мезенхимных стволовых клетках человека при воздействии^{3}Н-тимидина, оксида трития и рентгеновского излучения // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2018. №3. С. 205-8.
19. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (78) // Ionizing Radiation. Part 2. Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon, France: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2001.
20. Priest ND, Blimkie MS, Wyatt H, Bugden M, Bannister LA, Gueguen Y, et al. Tritium (3H) Retention in Mice: Administered As HTO, DTO or as 3H-Labeled Amino-Acids // Health Phys. 2017. V. 112(5). P. 439-44. DOI: 10.1097/HP.0000000000000637. PMID: 28350697.
21. Roch-Lefevre S, Gregoire E, Martin-Bodiot C, Flegal M, Freneau A, Blimkie M, et al. Cytogenetic Damage Analysis in Mice Chronically Exposed to Low-Dose Internal Tritium Beta-Particle Radiation // Oncotarget. 2018. No. 9(44). P. 27397-411. DOI: 10.18632/oncotarget.25282. PMID: 29937993.
22. Rapport IRSN 2021-00206. Actualisation Des Connaissances Sur Les Effets Biologiques Du Tritium. Clamart, France: the Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), 2021. 68 p. ttps://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/actualites_presse/ actualites/20210506_IRSN-rapport-2021-00206-TRITIUM.pdf
23. Роднева С.М., Осипов А.А., Гурьев Д.В., Цишнатти А.А., Федотов Ю.А., Яшкина Е.И., Воробьева Н.Ю., Максимов А.А., Кочетков О.А., Осипов А.Н. Сравнительные количественные исследования фокусов γH2AX, образующихся в фибробластах лёгкого человека, инкубированных в средах, содержащих меченный тритием тимидин или аминокислоты // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2021. №3. С. 166-170.

REFERENCES

1. Fairlie I. The Hazards of Tritium-Visited. Med Confl Surviv. 2008;Oct-Dec;24(4):306-19. DOI: 10.1080/13623690802374239. PMID: 19065871.
2. Barchukov VG, Kochetkov OA, Klochkov VN, Eremina NA, Maksimov AA. Distribution of Tritium and its Compounds in the Environment under Normal Conditions of Operating of Kalininskaya Nuclear Power Plant. *Med Truda i Prom Ekol*. = Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2021;61(9):594-600. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-594-600 (In Russ.).
3. Balonov MI., Likhtarev IA., Moskalev Y. The Metabolism of ^{3}H Compounds and Limits for Intakes by Workers. Health Phys. 1984;47(5):761-73. DOI: 10.1097/00004032-198411000-00008. PMID: 6511419.
4. HPA. Review of Risks from Tritium. RCE-4. Chilton: Health Protection Agency, 2007. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7da092e5274a6b89a512ed/RCE-4_Advice_on_tritium.pdf
5. Kim SB., Baglan N, Davis PA. Current Understanding of Organically Bound Tritium (OBT) in the Environment. J Environ Radioact. 2013;126:83-91. https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2013.07.011
6. Harrison JD, Khursheed A, Lambert BE. Uncertainties in Dose Coefficients for Intakes of Tritiated Water and Organically Bound Forms of Tritium by Members of the Public. Radiat Prot Dosimetry. 2002;98(3):299-311. DOI: 0.1093/oxfordjournals.rpd.a006722. PMID: 12018747.
7. Snigireva GP, Khaimovich TI, Bogomazova AN, Gorbunova IN, Nagiba VI, Nikanorova EA, et al. Cytogenetic Examination of Nuclear Specialists Exposed to Chronic Beta-Radiation of Tritium. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biol. Radioecol. 2009;49(1):60-6 (In Russ.).
8. Radiation Safety Standards. NRB-99/2009. SanPin 2.6.1.2523-09. Ionizing radiation, Radiation Safety. Appendix 2a. (In Russ.).
9. Gueguen Y, Priest ND, Dublineau I, Bannister L, Benderitter M, Durand C, et al. Vivo Animal Studies Help Achieve International Consensus on Standards and Guidelines for Health Risk Estimates for Chronic Exposure to Low Levels of Tritium in Drinking Water. Environ Mol Mutagen. 2018;59(7):586-94. DOI: 10.1002/em.22200. PMID: 30151952.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals used for Scientific Purposes. ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj
11. Osipov A, Chigasova A, Yashkina E, Ignatov M, Fedotov Y, Molodtsova D, Vorobyeva N, Osipov AN. Residual Foci of DNA Damage Response Proteins in Relation to Cellular Senescence and Autophagy in X-Ray Irradiated Fibroblasts. Cells. 2023;Apr 21;12(8):1209. DOI: 10.3390/cells12081209. PMID: 37190118.
12. Schmid W. The Micronucleus Test. Mutat Res. 1975;31:9-15. DOI: 10.1016/0165-1161(75)90058-8. PMID: 48190.
13. OECD Guideline for the Testing of Chemicals N474. 2016. Mammalian Erythrocytes Micronucleus Test. Adopted: 29 July 2016 https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264762-en.pdf?expires=1619012690&id=id&accname =guest&checksum =86524B6E2974E8366F62DA2CFD91BDB7
14. Guidelines. Assessment of the Mutagenic Activity of Environmental Factors in Cells of Various Mammalian Organs Using the Micronuclear Method. Moscow, Interdepartmental Scientific Council on Human Ecology and Environmental Hygiene of the Russian Federation Publ., 2001. 22 p. (In Russ.).
15. Heddle JA, Cimino MC, Hayashi M, et al. Micronuclei as an Index of Cytogenetic Damage: Past, Present, and Future. Environ Mol Mutagen. 1991;18:277-91. DOI: 10.1002/em.2850180414. PMID: 1748091.
16. Smith-Roe SL, Wyde ME, Stout MD, et al. Evaluation of the Genotoxicity of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Male and Female Rats and Mice Following Subchronic Exposure. Environ Mol Mutagen. 2020; 61(2):276-290. DOI: 10.1002/em.22343. PMID: 31633839.
17. Alloni D, Cutaia C, Mariotti L, Friedland W, Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy H3 Emitters. Radiat Res. 2014;182:322-30. DOI: 10.1667/RR13664.1.
18. Vorobyeva NYu, Kochetkov OA, Pustovalova MV, Grekhova AK, Blokhina TM, Yashkina EI, et al. Comparative Study of γH2AX Foci Formation in Human Mesenchymal Stem Cells Exposed to 3H-thymidine, Tritium Oxide and X-rays. *Kletochnyye Tekhnologii v Biologii i Meditsine* = Cell Technologies in Biology and Medicine. 2018;3:205-8 (In Russ.).
19. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (78) // Ionizing Radiation. Part 2. Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon, France: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2001.
20. Priest ND, Blimkie MS, Wyatt H, Bugden M, Bannister LA, Gueguen Y, et al. Tritium (3H) Retention in Mice: Administered As HTO, DTO or as 3H-Labeled Amino-Acids. Health Phys. 2017;112(5):439-44. DOI: 10.1097/HP.0000000000000637. PMID: 28350697.
21. Roch-Lefevre S, Gregoire E, Martin-Bodiot C, Flegal M, Freneau A, Blimkie M, et al. Cytogenetic Damage Analysis in Mice Chronically Exposed to Low-Dose Internal Tritium Beta-Particle Radiation. Oncotarget. 2018;9(44):27397-411. DOI: 10.18632/oncotarget.25282. PMID: 29937993.
22. Rapport IRSN 2021-00206. Actualisation Des Connaissances Sur Les Effets Biologiques Du Tritium. Clamart, France, the Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), 2021. 68 p. ttps://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/actualites_presse/ actualites/20210506_IRSN-rapport-2021-00206-TRITIUM.pdf
23. Rodneva SM, Osipov AA, Gur'ev DV, Tsishnatti AA, Fedotov YuA, Yashkina EI, Vorob'eva NYu, Maksimov AA, Kochetkov OA, Osipov AN. Comparative Investigations of the Γh2ax Foci Forming in Human Lung Fibroblasts Incubated in Media Containing Tritium-Labeled Thymidine or Amino Acids. *Kletochnyye Tekhnologii v Biologii i Meditsine* = Cell Technologies in Biology and Medicine. 2021;3:166-70 (In Russ.). DOI: 10.47056/1814-3490-2021-3-166-170.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, тема НИР «Трэк-1» рег. № НИОКТР АААА-А19-119031190033-1.

Участие авторов. Роднева С.М., Сычева Л.П., Максимов А.А., Жорова Е.С., Гурьев Д.В. – подготовка текста статьи, анализ и интерпретация данных, проведение экспериментов, сбор и анализ литературного материала; Жорова Е.С., Гурьев Д.В. – разработка концепции и дизайна исследования, осуществление внутреннего аудита; Роднева С.М., Сычева Л.П., Максимов А.А., Жорова Е.С., Цишнатти А.А., Тищенко Г.С., Федотов Ю.А., Трубченкова Т.М., Яшкина Е.И., Гурьев Д.В. – проведение экспериментов и статистическая обработка данных; Роднева С.М., Сычева Л.П., Гурьев Д.В., Максимов А.А., Барчуков В.Г. – научное редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания; Гурьев Д.В. – утверждение окончательного варианта рукописи.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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 «Track-1» reg. # AAAA-A19-119031190033-1.

Contribution. Rodneva S.M., Sycheva L.P., Maksimov A.A., Zhorova E.S., Guryev D.V. – preparation of the text of the article, analysis and interpretation of data, conducting experiments, collection and analysis of literary material; Zhorova E.S., Guryev D.V. – development of the concept and design of the study, internal audit; Rodneva S.M., Sycheva L.P., Maksimov A.A., Zhorova E.S., Tsishnatti A.A., Tishchenko G.S., Fedotov Yu.A., Trubchenkova T.M. a., Yashkina E.I., Guryev D.V. – conducting experiments and statistical data processing; Rodneva S.M., Sycheva L.P., Guryev D.V., Maksimov A.A., Barchukov V.G. – scientific editing of the text, verification of critically important intellectual content; Guryev D.V. – approval of the final version of the manuscript.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-21-27

Л.А. Ромодин, А.А. Московский

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АСКОРБИНОВОЙ, ЯБЛОЧНОЙ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТ НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В КЛЕТКАХ ЛИНИИ А549

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

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

РЕФЕРАТ

Актуальность: Для современной радиобиологии остается актуальной проблема поиска средств фармакологической защиты от радиационного поражения. Интерес к данной теме не ослабевает в связи с высокой химической токсичностью всех общепризнанных радиопротекторов. Одними из наиболее изучаемых в данной связи препаратов являются вещества, имеющие антиоксидантную активность, что обусловлено способностью антиоксидантов к ингибированию процессов окислительного стресса.
Цель: Изучение влияния яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот на радиационно-индуцированный окислительный стресс в культуре клеток аденокарциномы легкого человека линии А549.
Материал и методы: Изучено влияние растворов яблочной, аскорбиновой и янтарной кислот в концентрациях 0,1, 0,5, 1 и 2 мМ на уровень радиационно-индуцированного оксидантного стресса в адсорбционной культуре клеток линии А549. Окислительный стресс был индуцирован рентгеновским излучением в дозе 8 Гр. Уровень активных форм кислорода оценивался на основании отношения интенсивности флуоресценции красителя дихлорфлуоресцеина (DCF) к таковой для красителя Hoechst-33342.
Результаты: Под влиянием изучаемых веществ наблюдалось статистически значимое снижение содержания активных форм кислорода в клетках. Наиболее выраженный эффект наблюдается в пробах, обработанных янтарной кислотой. В необлучённых пробах в присутствии аскорбиновой и яблочной кислот при концентрации изучаемых веществ 100 мкМ наблюдается статистически значимое повышение интенсивности флуоресценции, что может быть объяснено восстановлением под действием данных веществ внутриклеточного трёхвалентного железа до Fe^{2+}, что способствовало протеканию реакцию Фентона.
Выводы: На основании полученных в ходе данного исследования результатов, можно предположить наличие некоторых радиозащитных свойств у яблочной кислоты, аскорбиновой кислоты и, в особенности, янтарной кислоты. Тем не менее, для подтверждения наличия данных свойств необходимо проведение дополнительных исследований на других модельных системах, включая различные клеточные линии. Результаты представленной работы позволяют в будущем начать разработку терапевтических схем для облегчения последствий облучения с использованием изученных веществ.

Ключевые слова: *клетки А549, рентгеновское облучение, окислительный стресс, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, янтарная кислота*

Для цитирования: Ромодин Л.А., Московский А.А. Оценка влияния аскорбиновой, яблочной и янтарной кислот на радиационно-индуцированный окислительный стресс в клетках линии А549 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 21–27. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-21-27

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-21-27

L.A. Romodin, A.A. Moskovskij

Assessment of the Effect of Ascorbic, Malic and Succinic Acids on Radiation-Induced Oxidative Stress in A549 Cells

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

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

ABSTRACT

Relevance: For modern radiobiology, the problem of finding pharmacological protection against radiation damage remains urgent. Interest in this topic does not weaken due to the high chemical toxicity of all generally recognized radioprotectors. One of the most studied drugs in this regard are substances with antioxidant activity, which is due to the ability of antioxidants to inhibit the processes of oxidative stress.
Purpose: The effect of malic, succinic and ascorbic acids on radiation-induced oxidative stress in the culture of human lung adenocarcinoma cells of the A549 line.
Material and methods: In the course of the work, the effect of solutions of malic, ascorbic and succinic acids in concentrations of 0.1, 0.5, 1 and 2 mM on the intensity of radiation-induced oxidant stress in the adsorption culture of cells of the A549 line was studied. Oxidative stress was induced by X-ray radiation at a dose of 8 Gy. The level of reactive oxygen species was estimated based on the ratio of the fluorescence intensity of the dye dichlorofluorescein to that of the dye Hoechst-33342.
Results: Under the influence of the studied substances, a statistically significant decrease in the content of reactive oxygen species in the cells was observed. The most pronounced effect is observed in samples treated with succinic acid. In non-irradiated samples in the presence of ascorbic and malic acids at a concentration of the studied substances of 100 mM, a statistically significant increase in the intensity of fluorescence is observed, which can be explained by the reduction of intracellular trivalent iron to Fe^{2+} under the action of these substances, which contributed to the Fenton reaction.
Conclusions: Based on the results obtained during this study, it can be assumed that malic acid, ascorbic acid and, in particular, succinic acid have some radioprotective properties. However, additional studies on other model systems, including various cell lines, are needed to confirm the presence of these properties. The results of the presented work make it possible in the future to begin the development of therapeutic schemes to alleviate the effects of radiation using the studied substances.

Keywords: *A549 cells, X-rays, oxidative stress, malic acid, ascorbic acid, succinic acid*

For citation: Romodin LA, Moskovskij AA. Assessment of the Effect of Ascorbic, Malic and Succinic Acids on Radiation-Induced Oxidative Stress in A549 Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):21–27. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-21-27

Введение

Проблема поиска средств фармакологической защиты от радиационного поражения остается актуальной и в настоящее время [1]. Интерес к данной теме связан с потенциальным воздействием ионизирующего излучения на организм человека и животных из-за возможного применения ядерного оружия, аварий на атомных электростанциях, а также с необходимостью нивелирования негативных последствий лучевой терапии, в чем нуждается современная медицина при лечении онкологических заболеваний. Помимо этого, наличие высокоэффективных, и при этом нетоксичных радиозащитных препаратов является необходимым условием для реализации долгосрочных космических перелетов, так как подобные проекты требуют постоянного и длительного нивелирования воздействия космической радиации на космонавтов.

Химическая токсичность всех признанных радиопротекторов является весьма серьезной проблемой [1–3]. Таким образом, современные радиопротекторы нивелируют последствия радиационного воздействия, но их применение влечет за собой химическое отравление организма.

В контексте изучения радиозащитных свойств различных веществ, необходимо рассмотреть вопросы терминологии и классификации данных веществ. Понятие радиопротекторов, если опираться на классификацию, предложенную в обзоре М.В. Васина [3], включает в себя лишь средства, оказывающие противолучевое воздействие непосредственно в момент облучения. То есть, радиопротекторы – это препараты, которые необходимо применять незадолго до облучения. Для остальных средств радиозащиты М.В. Васин выделяет следующие категории: радиомитигаторы (ускоряют восстановление облучённых тканей путём активации провоспалительных сигналов), радиомодуляторы (повышают общую радиационную устойчивость организма), противорвотные, антидиарейные средства, сорбенты и комплексоны радионуклидов [3].

Одним из основных биологических эффектов воздействия ионизирующего излучения является возникновение в клетках организма процессов окислительного стресса, ведущих к повреждению всех структур клеток, в том числе генетического аппарата [4]. Окислительный стресс возникает в клетках в результате радиолиза молекул и следующих за ним каскадов свободно-радикальных реакций, главным образом – перекисного окисления липидов мембран [4, 5].

В связи с этим не ослабевает интерес к веществам, имеющим антиоксидантные свойства [6, 7]. Антиоксиданты способны останавливать реакции перекисного окисления липидов, приводящие к возникновению в клетках организма окислительного стресса [6–11]. Токсичность многих антиоксидантов на порядки ниже по сравнению с таковыми у веществ из группы собственно радиопротекторов [6].

В качестве примера антиоксиданта можно привести исследуемую в настоящей работе янтарную кислоту. Анализируя данные о токсичности янтарной кислоты в сравнении с амифостином, являющимся табельным радиопротектором в США [2], приведём данные об экспериментах на мышах и крысах. Так, согласно данным из архива [12], значения дозы LD_{50} (означает смерть 50 % подопытных) янтарной кислоты равно 2260 мг/кг при оральном введении у крыс и 2702 мг/кг при внутрибрюшинном введении у мышей [12, 13], в то время как значения дозы LD_{50} амифостина равны 826 мг/кг при оральном введении у крыс и 321 мг/кг при внутрибрюшинном введении у мышей [12].

Цель настоящей работы – изучение способности аскорбиновой, яблочной и янтарной кислот к нивелированию процессов окислительного стресса, вызванного воздействием ионизирующего излучения на культуры клеток на модели клеточной линии А549 – аденокарциномы легкого человека. Структурные формулы изучаемых веществ приведены на рис. 1.

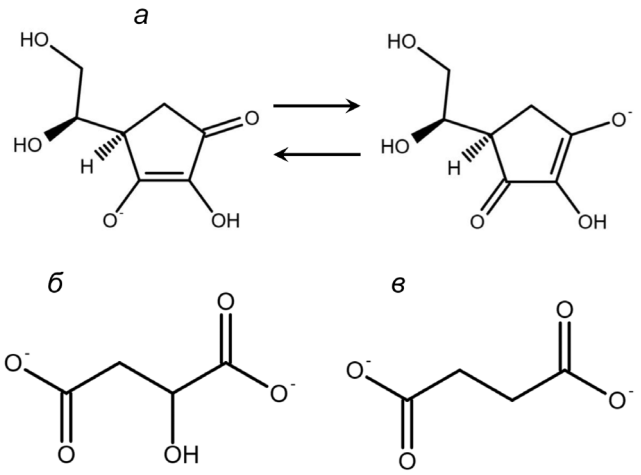


Рис. 1. Структурные формулы изучаемых веществ: а) аскорбиновая кислота, б) яблочная кислота, в) янтарная кислота

Fig. 1. Structural formulas of the studied substances: a) ascorbic acid, б) malic acid, в) succinic acid

В ходе достижения указанной цели нами были решены следующие задачи:

1. Провести флуориметрическое исследование влияния яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот на выраженность процессов радиационно-индуцированного окислительного стресса на модели культуры клеток А549, подвергнутой воздействию рентгеновского излучения.
2. Сравнить эффект воздействия изучаемых веществ на облучённые и необлучённые клетки.

Выбор изучаемых в настоящей работе веществ обусловлен тем, что для них всех описана способность нивелировать свободно-радикальные реакции в клетке. Например, аскорбиновая кислота является классическим примером антиоксиданта [7]. Авторы [14] сообщают, что аскорбиновая кислота в концентрациях от 0,75 до 3 мМ способна полностью подавлять окислительный стресс в костной ткани человека. Также существует ряд работ, свидетельствующих о том, что аскорбиновая кислота снижает оксидативный стресс в разных тканях организма [15, 16]. Для янтарной кислоты описано повышение антиоксидантного потенциала клеток при её применении [17], схожие сведения приводятся и для малата [10, 11]. При этом имеются сообщения о наличии у

аскорбиновой [7] и янтарной [17] кислот непосредственно радиозащитных свойств.

Материал и методы

Эксперимент проводился в черном плоскодонном 96-луночном планшете с использованием клеточной линии аденокарциномы легкого человека A549 (American Type Culture Collection, США), и заключался в оценке влияния яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот на выраженность процессов радиационно-индуцированного окислительного стресса, определённой как отношение интенсивности флуоресценции DCF (возбуждение светом длиной волны 480 нм, регистрация эмиссии на длине волны 520 нм) к интенсивности флуоресценции Hoechst-33342 (возбуждение светом длиной волны 355 нм, регистрация эмиссии на длине волны 460 нм) с использованием планшетного флуориметра FLUOstar Omega (BMG LABTECH, Германия). В качестве референсных проб выступали пробы с неокрашенными клетками, находящимися на протяжении всех этапов эксперимента, предшествующих работе на планшетном флуориметре, в питательной среде.

В ячейки планшета мы вносили по 25 тыс. клеток в 100 мкл полной среды RPMI 1640 без сыворотки. Среда была приготовлена путем добавления к 500 мл среды RPMI Medium 1640 1x (GIBCO (Invitrogen), США) 146 мг L-глутамина (ПанЭко, РФ), смеси 25000 ед. пенициллина и 25 мг стрептомицина (ПанЭко, Россия). Далее планшеты инкубировались в течение 12 ч в CO_2-инкубаторе при 37 °C.

После инкубации в ячейки планшета было внесено по 100 мкл растворов яблочной, аскорбиновой или янтарной кислот в концентрациях 0,2, 1, 2 и 4 мМ. В контрольные пробы вносилось по 100 мкл среды.

Далее планшеты инкубировались в течение 2 ч при 37 °C, после чего были подвергнуты воздействию рентгеновского излучения в дозе 8 Гр. Планшеты с контрольными пробами, не подвергнутыми воздействию излучения, инкубировались в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого из каждой пробы было отобрано 180 мкл среды и внесено 30 мкл 6.7 мкМ H_2DCFDA. Указанный раствор был приготовлен путем добавления к 300 мкл 200 мкМ H_2DCFDA (Life Technologies Inc. (Invitrogen), США) 8700 мкл PBS. После внесения красителя планшеты инкубировались 30 мин при 37°C. Затем в пробы было внесено по 50 мкл Hoechst-33342 (ThermoFisherScientificInc., США) концентрацией 2 мкг/мл. После внесения Hoechst-33342 планшеты инкубировались 10 мин

После инкубации из проб было отобрано по 90 мкл среды, а затем внесено по 90 мкл бессывороточной RPMI 1640 и по 100 мкл растворов изучаемых веществ, аналогичных внесенным после 12-ти часовой инкубации, после чего планшеты инкубировались 1 час при 37 °C. Далее из всех проб, включая референсные, было отобрано по 190 мкл среды и внесено по 50 мкл PBS. После этого была зарегистрирована интенсивность флуоресценции при возбуждении длиной волны 355 нм и регистрации эмиссии на длине волны 460 нм (коэффициент усиления 1300) и при возбуждении проб длиной волны 485 нм и регистрации эмиссии на длине волны 520 нм (коэффициент усиления 2300). Каждая проба выполнялась в 8 повторностях.

Статистическая обработка результатов эксперимента производилась средствами MS Excel. Статистически значимыми считаются различия при p = 0,95. Данные представлены в виде: среднее арифметическое результатов ± погрешность среднего.

Результаты

Окислительный стресс оценивался по отношению интенсивности флуоресценции DCF к интенсивности флуоресценции Hoechst-33342. Таким образом мы производили оценку среднего содержания активных форм кислорода (АФК) в одной клетке. На рис. 2 представлены графики зависимости отношения интенсивности флуоресценции DCF к Hoechst-33342 (ex485em520)/(ex-355em460) от концентрации изучаемых веществ в среде с клетками.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, в пробах с добавлением янтарной кислоты наблюдается статистически значимое снижение относительной интенсивности флуоресценции DCF.

В пробах с добавлением аскорбиновой кислоты не наблюдается статистически значимого отличия интенсивности флуоресценции от проб облучённого контроля. Однако при добавлении аскорбиновой кислоты в концентрациях 0,5 и 2 мМ также не наблюдается статистически значимого отличия интенсивности флуоресценции облучённых проб от интактных клеток, что свидетельствует о присутствии эффекта снижения концентрации АФК в клетках.

Аналогичный эффект можно наблюдать и в пробах клеток, инкубированных с яблочной кислотой. Более того, интенсивность флуоресценции проб с яблочной кислотой не имеет статистически значимого отличия от интактных клеток ни при одной из концентраций соединения, на основании чего также можно сделать вывод о способности яблочной кислоты к снижению концентрации АФК в культуре клеток, подвергнутой воздействию ионизирующего облучения.

Окислительный стресс является одним из ключевых биологических аспектов влияния радиации на живые организмы [4, 5]. Так как повышение концентрации АФК является свидетельством интенсификации процессов окислительного стресса в культуре клеток, снижение интенсивности флуоресценции DCF в контексте данной работы свидетельствует о возможности наличия у яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот радиозащитных свойств.

При добавлении яблочной и аскорбиновой кислот в концентрации 100 мкМ наблюдается статистически значимое увеличение выраженности окислительного стресса в необлучённых пробах по сравнению с интактными клетками. При более высоких концентрациях данного эффекта не наблюдается, а интенсивность флуоресценции не имеет статистически значимого отличия от проб интактных клеток.

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, могут свидетельствовать о наличии радиозащитных свойств у янтарной кислоты. Наблюдается практически двукратное снижение интенсивности отношения флуоресценции DCF к интенсивности флуоресценции Hoechst-33342, что свидетельствует о снижении интенсивности протекания процессов радиационно-индуцированного окислительного стресса в культуре клеток аденокарциномы легкого человека (A549). Несмотря на то, что итоговые значения имеют статистически значимое отличие от интактных клеток в сторону более выраженного окислительного стресса, положительное воздействие янтарной кислоты стоит считать ощутимым. Данный эффект может быть объяснен наличием у янтарной кислоты антиоксидантной активности, описанной в работе [18].

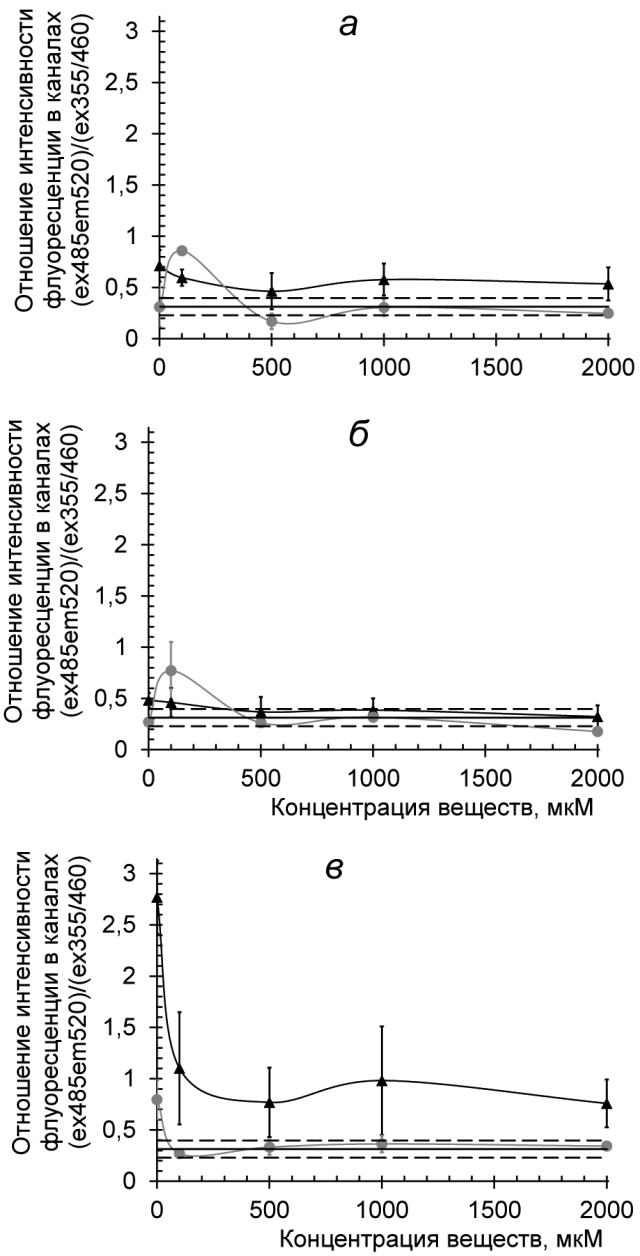


Рис. 2. Влияние изучаемых веществ на выраженность процессов окислительного стресса (по критерию отношения флуоресценции DCF к флуоресценции Hoechst-33342) в культуре клеток аденокарциномы легкого человека A549 при воздействии рентгеновского излучения в дозе 8 Гр (черные линии, треугольные маркеры) или без такого воздействия (серые линии, круглые маркеры). (а) Яблочная кислота. (б) Аскорбиновая кислота. (в) Янтарная кислота. Данные представлены в виде среднее±погрешность среднего при доверительной вероятности 95 %. Горизонтальная сплошная и пунктирные линии – среднее значение для проб с клетками, не подвергнутых воздействию излучения и изучаемых веществ

Fig. 2. The effect of the studied substances on the severity of oxidative stress processes (according to the criterion of the ratio of DCF fluorescence to Hoechst-33342 fluorescence) in human lung adenocarcinoma cell culture A549 when exposed to X-ray radiation at a dose of 8 Gy (black lines, triangular markers) or without such exposure (gray lines, round markers). (a) Malic acid. (б) Ascorbic acid. (в) Succinic acid. The data is presented as an average±marginal error with a confidence probability of 95 %. Horizontal solid and dotted lines are the average value for samples with cells not exposed to radiation and the substances under study

Снижение выраженности окислительного стресса под действием янтарной кислоты может быть объяснено не только наличием у неё непосредственных антиоксидантных свойств, но и её ролью в клеточном дыхании. Сукцинат участвует в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) [19]. При этом фермент сукцинат-дегидрогеназа, являясь вторым ферментным комплексом цепи переноса электронов, восстанавливает убихинон [19]. Таким образом, увеличение концентрации сукцината в митохондриях способно привести к ускорению синтеза АТФ, что в свою очередь способствует повышению эффективности как систем репарации, так и скорости синтеза антиоксидантных ферментов. И это снижает выраженность в том числе окислительного стресса.

В то же время результаты, полученные в ходе изучения влияния яблочной и аскорбиновой кислот на радиационно-индуцированный окислительный стресс, являются не столь однозначными. Значения относительной флуоресценции DCF в пробах, подвергнутых действию рентгеновского излучения без обработки изучаемыми веществами, слабо отличаются от таковых значений для интактных клеток. Тем не менее, интенсивность флуоресценции в пробах облучённого контроля имеет статистически значимое отличие от таковой для интактных клеток, чего не наблюдается в пробах с добавлением аскорбиновой кислоты в концентрациях 0,5 и 2 мМ и яблочной кислоты во всех рассмотренных в ходе данной работы концентрациях. На основании данного эффекта можно сделать вывод, что данные соединения всё же имеют способность к снижению интенсивности процессов радиационно-индуцированного окислительного стресса.

Интерес представляет повышение интенсивности флуоресценции в необлучённых пробах в присутствии яблочной и аскорбиновой кислот в концентрации 100 мкМ. При этом выраженность процессов окислительного стресса в остальных необлучённых пробах с данными веществами находится на уровне интактных клеток.

Для объяснения данного эффекта следует обратиться к реакциям, в которые вступают антиоксиданты в клетках. В качестве примера возьмём классический антиоксидант, изученный в настоящем исследовании, – аскорбиновую кислоту.

Аскорбиновая кислота является эффективным водорастворимым антиоксидантом в организме человека [14]. Она участвует в связывании свободных радикалов и разрушении перекисей, а также взаимодействует с глутатионом и липофильными антиоксидантами [20, 21]. Однако в работе [22] сообщается, что аскорбиновая кислота способна ингибировать рост раковых клеток посредством образования внеклеточной перекиси водорода. Происходит это посредством усиления реакции Фентона, продуктом которой является гидроксильный радикал [23]. Аскорбиновая кислота способна вернуть железо в сферу данной реакции путём восстановления Fe^{3+} до Fe^{2+}. Таким образом, в некоторых обстоятельствах аскорбиновая кислота за счёт своих антиоксидантных свойств может проявлять прооксидантный эффект.

Авторы [24] наблюдали повышение скорости генерации супероксид-аниона $O_2^{\bullet -}$ в листьях огурца при добавлении аскорбиновой кислоты. Кроме того, в статьях [25, 26] указывается на механизм образования перекиси водорода при спонтанном окислении аскорбиновой кислоты в апопласте растений. Тем не менее, несмотря на отличие модельных систем в приведённых работах от использованной нами, можно предположить, что тенденции повышения интенсивности актуальны и для других экспериментальных моделей.

Таким образом, есть определённые биохимические механизмы, благодаря которым аскорбиновая кислота

может повышать интенсивность протекания процессов окислительного стресса.

Аскорбиновая кислота способна взаимодействовать как с активными формами кислорода, так и с другими веществами, включая металлы переменной валентности. Мы предполагаем, что усиление выраженности окислительного стресса при относительно низких концентрациях аскорбиновой кислоты связано именно с запуском реакции Фентона: антиоксидант взаимодействует с трёхвалентным железом, но его недостаточно для восстановления образующихся АФК.

Но при более высоких концентрациях аскорбиновой кислоты ионов трёхвалентного железа в клетке уже не хватает, чтобы полностью израсходовать запас аскорбата. По этой причине образовавшиеся свободные радикалы и другие АФК быстро восстанавливаются молекулами аскорбиновой кислоты. Это не позволяет развиться состоянию окислительного стресса.

Также подтверждением нашей гипотезы служит то, что в пробах облучённых клеток, подвергнутых воздействию аскорбиновой кислоты, отсутствует статистически значимое отличие интенсивности флуоресценции DCF от интактных проб клеток. То есть, если в пробе изначально повышена концентрация АФК, аскорбиновая кислота с большей вероятностью прореагирует с АФК, чем с ионами железа, понижая интенсивность процессов окислительного стресса.

Аналогична оценка результатов измерения относительной флуоресценции DCF в пробах необлучённых клеток, в которые была добавлена яблочная кислота. В литературе имеется ряд сообщений о способности яблочной кислоты к подавлению окислительного стресса [10, 27, 28]. Однако нами не было найдено достоверной информации об участии яблочной кислоты в процессах, способных интенсифицировать окислительный стресс.

Таким образом, несмотря на неоднозначность полученных результатов в отношении способности аскорбиновой и яблочной кислот к ингибированию процессов окислительного стресса, можно сделать вывод о наличии у данных соединений антиоксидантного эффекта, что позволяет сделать предположение о возможности их применения в комбинации с другими препаратами в целях снижения радиационно-индуцированного оксидантного стресса. Тем не менее, наблюдаемые в ходе данной работы эффекты говорят также о том, что при некоторых условиях данные вещества способны приводить к повышению концентрации активных форм кислорода в живых системах.

Заключение

В ходе данного исследования была изучена способность яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот к ингибированию процессов радиационно-индуцированного окислительного стресса в адсорбционной культуре клеток аденокарциномы лёгкого человека.

Янтарная кислота продемонстрировала наиболее выраженный эффект снижения интенсивности флуоресценции DCF, позволяющий с высокой долей вероятности говорить о наличии у неё радиозащитных свойств. Однако выраженность процессов окислительного стресса в облучённых клетках при действии янтарной кислоты не снизилась полностью до значений, наблюдаемых в пробах с интактными клетками. Тем не менее, можно предположить перспективность использования янтарной кислоты и сукцинатов для купирования побочных эффектов лучевой терапии.

Аскорбиновая и яблочная кислоты также продемонстрировали снижение интенсивности флуоресценции DCF, что говорит о снижении выраженности процессов окислительного стресса в обработанных ими клетках. Однако в силу слабой выраженности данного эффекта, а также неоднозначности литературных данных требуется дополнительное исследование радиопротекторного потенциала данных веществ.

Благодарности

Авторы работы выражают благодарность и признательность Игнатову Максиму Александровичу, младшему научному сотруднику лаборатории Радиационной биофизики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна, за предоставленную возможность работы с клетками линии A549.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №3. С.279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome // Expert Opinion on Drug Safety. 2019. Vol.18. No.11. P.1077–1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104.
3. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53. №5. С.459–467. doi: 10.7868/S0869803113050160.
4. Бурлакова Е.Б., Аткарская М.В., Фаткуллина Л.Д., Андреев С.Г. Радиационно-индуцированные изменения структурного состояния мембран клеток крови человека // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т.54. №2. С.162–168. doi: 10.7868/S0869803114020040.
5. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 282 с.
6. 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. Vol.23. No.14. P.1721–1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645.
7. 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. Vol.62. P.210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015
8. Журавлёв А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. Второе издание, исправленное и дополненное. М.: Белые альвы, 2014. 304 с.
9. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
10. 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. Vol.248. P.114320. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114320
11. 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. Vol.64. No.1. P. 71–78. doi: 10.33549/physiolres.932739
12. Wegrzyn A.B., Stolle S., Rienksma R.A., Martins Dos Santos V.A.P., Bakker B.M., Suarez-Diez M. Cofactors Revisited – Predicting the Impact of Flavoprotein-Related Diseases on

a Genome Scale // Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease. 2019. Vol.1865. No.2. P.360–370. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.10.021
13. Domingo J.L., Gomez M., Llobet J. M., Corbella J. Chelating Agents in the Treatment of Acute Vanadyl Sulphate Intoxication in Mice // Toxicology. 1990. Vol. 62. No.2. P.203–211. doi: 10.1016/0300-483x(90)90110-3
14. Силантьева Т.А. Многофакторное влияние аскорбиновой кислоты на процесс репаративного остеогенеза // Современные проблемы науки и образования. 2023. №4. С.157. doi: 10.17513/spno.32901
15. Kim J., Stolarski A., Zhang Q., Wee K., Remick D. Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine Therapy Decreace Renal Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Murine Sepsis // Shock. 2022. Vol.58. No.5. P.426–433. doi: 10.1097/SHK.0000000000001995
16. Spoelstra-de Man A.M.E., Elbers, P.W.G., Oudemans-Van Straaten H.M. Vitamin C: Should we Supplement? // Current Opinion in Critical Care. 2018. Vol.24. No.4. P.248–255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510
17. Закирова Г.Ш., Ишмухаметов К. Т., Саитов В. Р., Кадиков И. Р. Эффективность применения солей фумаровой и янтарной кислот при комбинированном поражении кроликов // Вестник Марийского Государственного Университета. 2022. Т.8. №3. С.256–-263. doi: 10.30914/2411-9687-2022-8-3-256-263
18. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and Antioxidant Effects of Exogenous Succinic Acid and Aminothiol Succinate-Containing Antihypoxants // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. Vol.153. No.3. P.336–339. doi: 10.1007/s10517-012-1709-5
19. Мороз Н.Е. Биохимия: формулы, таблицы, схемы. Калининград: Балтийский федеральный университет имени Имануила Канта, 2023. 155 с.
20. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013. Т.12. №1. С.27–32.
21. Frei B., England, L., Ames, B.N. Ascorbate is an Outstanding Antioxidant in Human Blood Plasma // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1989. Vol.86. No.16. P.6377–6381. doi: 10.1073/pnas.86.16.6377
22. Tian J., Peehl Donna M., Knox Susan J. Metalloporphyrin Synergizes with Ascorbic Acid to Inhibit Cancer Cell Growth Through Fenton Chemistry // Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2010. Vol.25. No.4. P.439–448. doi: 10.1089/cbr.2009.0756
23. Иванова И.П., Трофимова С.В., Пискарёв И.М. Хемилюминесценция, индуцированная реакцией Фентона, – математическое моделирование процесса; особенности, параметры и условия применения для биомедицинских исследований // Современные технологии в медицине. 2014. Т.6. №4. С.14–25.
24. Лутакин А.С., Ешкина, С. В., Осмоловская, Н. Г. Влияние экзогенных антиоксидантов на генерацию супероксидного анион-радикала в листьях огурца при стрессовом действии охлаждения и ионов меди // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 3. Биология. 2013. №4. С.65–73.
25. Шарова Е.И., Медведев, С. С., Демидчик, В. В. Аскорбат в апопласте: метаболизм и функции // Физиология растений. 2020. Т.67. №2. С.115–129. doi: 10.31857/S0015330320020153
26. Green M., Fry S. Apoplastic Degradation of Ascorbate: Novel Enzymes and Metabolites Permeating the Plant Cell Wall // Plant Biosystems – An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology. 2005. Vol.139. No.1. P.2–7. doi: 10.1080/11263500500056849
27. Zhang S., Chen H., He D., He X., Yan Y., Wu K., Wei H. Effects of Exogenous Organic Acids on Cd Tolerance Mechanism of *Salix Variegata* Franch. Under Cd Stress // Frontiers in Plant Science. 2020. Vol.11. P.594352. doi: 10.3389/fpls.2020.594352
28. Chen M., Zhao Y., Li S., Chang Z., Liu H., Zhang D., Wang S., Zhang X., Wang J. Maternal Malic Acid May Ameliorate Oxidative Stress and Inflammation in Sows through Modulating Gut Microbiota and Host Metabolic Profiles during Late Pregnancy // Antioxidants & Redox Signaling. 2024. Vol.13. No.2. P.253. doi: 10.3390/antiox13020253

REFERENCES

1. Rozhdestvenskiy L.M. Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russiain Crysis Period: Actual Approaches Searching. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;3:279–290 (In Russ.). doi: 10.31857/S086980312003011X
2. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome. Expert Opinion On Drug Safety. 2019;18;11:1077–1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104
3. Vasin M.V. The Classification of Radiation Protective Agents as the Reflection of the Present State and Development Perspective of Current Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459–467 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113050160.
4. Burlakova E.B., Atkarskaya M.V., Fatkullina L.D., Andreev S.G. Radiation-Induced Changes in Structural State of Membranes of Human Blood Cells. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;2:162–168 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803114020040.
5. Kuzin A.M. *Strukturno-Metabolicheskaya Teoriya v Radiobiologii* = Structural and Metabolic Theory in Radiobiology. Moscow, *Nauka* Publ., 1986. 282 p. (In Russ.).
6. 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
7. 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
8. Zhuravlov A.I., Zubkova S.M. *Antioksidanty. Svobodnoradikal'naya Patologiya, Starenie* = Free Radical Pathology, Aging. Moscow, *Belye Al'vy Publ.*, 2014. 304 p. (In Russ.).
9. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. *Perekisnoe Okislenie Lipidov v Biologicheskih Membranah* = Lipid Peroxidation in Biological Membranes. Moscow, *Nauka* Publ., 1972. 252 p. (In Russ.).
10. 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
11. 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
12. Wegrzyn A.B., Stolle S., Rienksma R.A., Martins Dos Santos V.A.P., Bakker B.M., Suarez-Diez M. Cofactors Revisited – Predicting the Impact of Flavoprotein-Related Diseases on a Genome Scale. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease. 2019;1865;2:360–370. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.10.021
13. Domingo J.L., Gomez M., Llobet J.M., Corbella J. Chelating Agents in the Treatment of Acute Vanadyl Sulphate Intoxication in Mice. Toxicology. 1990;62;2:203–211. doi: 10.1016/0300-483x(90)90110-3
14. Silant'yeva T.A. Multifactorial Effect of Ascorbic Acid on the Process of Reparative Osteogene. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2023;4:157 (In Russ.). doi: 10.17513/spno.32901
15. Kim J., Stolarski A., Zhang Q., Wee K., Remick D. Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine Therapy Dec-

reace Renal Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Murine Sepsis. Shock. 2022;58;5:426–433. doi: 10.1097/SHK.0000000000001995
16. Spoelstra-de Man A.M.E., Elbers P.W.G., Oudemans-Van Straaten H.M. Vitamin C: Should we Supplement? Current Opinion in Critical Care. 2018;24;4:248–255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510
17. 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* = Vestnik of the Mari State University. 2022;8;3:256–263. (In Russ.). doi: 10.30914/2411-9687-2022-8-3-256-263
18. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and Antioxidant Effects of Exogenous Succinic Acid and Aminothiol Succinate-Containing Antihypoxants. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;153;3:336–339. doi: 10.1007/s10517-012-1709-5
19. Moroz N.E. *Biokhimiya: Formuly, Tablitsy, Skhemy* = Biochemistry: Formulas, Tables, Diagrams. Kaliningrad, *Baltiyskiy Federal'nyy Universitet imeni Imanuila Kanta* Publ., 2023. 155 p. (In Russ.).
20. Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. Complex Compound of Ascorbic Acid with Antioxidant and Antihypoxanth. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii* = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2013;12;1:27–32 (In Russ.).
21. Frei B., England, L., Ames, B. N. Ascorbate is an Outstanding Antioxidant in Human Blood Plasma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1989;86;16:6377–6381. doi: 10.1073/pnas.86.16.6377
22. Tian J., Peehl Donna M., Knox Susan J. Metalloporphyrin Synergizes with Ascorbic Acid to Inhibit Cancer Cell Growth Through Fenton Chemistry. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2010;25;4:439–448. doi: 10.1089/cbr.2009.0756
23. Ivanova I.P., Trofimova S.V., Piskarev I.M. Fenton's Reaction Induced Chemiluminescence is Mathmatical Modeling of the Process; Characteristics, Parameters and Application Conditions for Biomedical Studies. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine* = Modern Technologies In Medicine. 2014;6;4:14–25 (In Russ.).
24. Lukatkin A.S., Yeshkina S.V., Osmolovskaya N.G. Influence of Exogenous Antioxidants on the Generation of Superoxide Anion-Radicals in the Cucumber Leaves Under Low Temperature and Cu^{2+} Stress. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 3. Biologiya* = Bulletin of St. Petersburg University. Series 3. Biology. 2013;4;65–73 (In Russ.).
25. Sharova E.I., Medvedev S.S., Demidchik V.V. Ascorbate in the Apoplast: Metabolism and Functions. *Fiziologiya Rasteniy* = Russian Journal of Plant Physiology. 2020;67;2:115–129 (In Russ.). doi: 10.1134/S1021443720020156
26. Green M., Fry S. Apoplastic Degradation of Ascorbate: Novel Enzymes and Metabolites Permeating the Plant Cell Wall. Plant Biosystems – an International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology. 2005;139;1:2–7. doi: 10.1080/11263500500056849
27. Zhang S., Chen H., He D., He X., Yan Y., Wu K., Wei H. Effects of Exogenous Organic Acids on Cd Tolerance Mechanism of *Salix variegata* Franch. Under Cd Stress. Frontiers in Plant Science. 2020;11:594352. doi: 10.3389/fpls.2020.594352
28. Chen M., Zhao Y., Li S., Chang Z., Liu H., Zhang D., Wang S., Zhang X., Wang J. Maternal Malic Acid May Ameliorate Oxidative Stress and Inflammation in Sows through Modulating Gut Microbiota and Host Metabolic Profiles during Late Pregnancy. Antioxidants & Redox Signaling. 2024;13;2:253. doi: 10.3390/antiox13020253

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: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The work was carried out within the framework of research and development «Technology-3» (the registration number of research and development in the EGISU R&D system: 1230113001053).
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-28-33

А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов, Н.Л. Проскурякова, Т.М. Алфёрова, А.К. Майер

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УСТАНОВЛЕНИЮ КЛАССА РАБОТ С ОТКРЫТЫМИ ИСТОЧНИКАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

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

Контактное лицо: Анатолий Викторович Симаков, e-mail: asimakov1948@mail.ru

РЕФЕРАТ

Одним из требований действующих Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) к организации работ с открытыми источниками излучения (радиоактивными материалами) является установление класса работ, которым определяется зональность производственных помещений, требования к их отделке, компоновке технологического оборудования, вентиляции, применению средств индивидуальной защиты и т. д. Формализация таких требований необходима как при проектировании предприятий, так и для организации безопасных условий труда персонала на действующих производствах. Накопленный многолетний опыт работы атомной промышленности страны показал обоснованность требований, предъявляемых действовавшими нормативными документами к организации работ с открытыми источниками на начальном этапе организации масштабных производств.

В статье представлены методические подходы к процедуре установления класса работ как на проектируемых предприятиях атомной промышленности, так и при корректировке установленных классов работ на действующих предприятиях. Обоснованы подходы к определению величины минимально значимой активности радионуклида на основании данных о его радиотоксичности при внутреннем облучении (при ингаляционном поступлении), как это требуется согласно ОСПОРБ-99/2010. Предложены новые значения минимально значимой активности для ряда радионуклидов. Рекомендованы единые классы работ для отдельных участков разделительных и сублиматных урановых производств. Описана процедура определения фактической суммарной активности на рабочих местах урановых производств с учётом данных о загрязнённости рабочих поверхностей и объёмной активности аэрозолей урана в воздухе рабочей зоны. Данные методические подходы были реализованы в Методических указаниях МУ 2.6.1.02-03 «Установление класса работ с открытыми радионуклидными источниками при обращении с ураном и его соединениями на предприятиях ОАО «ТВЭЛ», в Методических указаниях МУ 2.6.1. 044-08 «Установление класса работ при обращении с открытыми источниками излучения» а также в проекте актуализированных Методических указаний по установлению класса работ при работах с открытыми источниками ионизирующего излучения, разработанных в 2024 г.

Ключевые слова: *радиационная безопасность, открытые источники излучения, класс работ, радионуклиды, группы радиационной опасности, минимально значимая активность*

Для цитирования: Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Проскурякова Н.Л., Алфёрова Т.М., Майер А.К. Методические подходы к установлению класса работ с открытыми источниками ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 28–33. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-28-33

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-28-33

A.V. Simakov, Yu.V. Abramov, N.L. Proskuryakova, T.M. Alferova, A.K. Mayer

Methodological Approaches to Establishment of Class of Work with Open Sources of Ionizing Radiation

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

Contact person: A.V. Simakov, e-mail: asimakov1948@mail.ru

ABSTRACT

One of the requirements of the current Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010) for the organization of work with open sources of radiation (radioactive materials) is the establishment of class of work that determines the zonality of industrial premises, requirements for their decoration, layout of technological equipment, ventilation, using of personal protective equipment, etc. Formalization of such requirements is necessary as in the design of enterprises, as well as for the organization safety working conditions for personnel in existing production facilities. The accumulated long-term experience of the country's nuclear industry has shown the validity of the requirements imposed by the existing regulatory documents for the organization of work with open nuclides at the initial stage organisation of large-scale production. In article presents methodological approaches to the procedure for establishing class of work as at the projected enterprises of the nuclear industry and when adjusting the established classes of work at existing enterprises. Substantiated approaches to determining the value of the minimum significant activity of a radionuclide based on data on its radiotoxicity under internal irradiation (with inhalation intake), as required according to OSPORB-99/2010. In article proposed new values of the minimum significant activity for a number of radionuclides. Unified classes of work are recommended for individual sections of separation and sublimate uranium production. The procedure for determining the actual total activity at the workplaces of uranium production is described, taking into account data on the contamination of work surfaces and the volumetric activity of uranium aerosols in the air of the working area. These methodological approaches were implemented in the Guidelines of MU 2.6.1.02-03 "Establishment of class of work with open radionuclide sources in the handling of uranium and its compounds at the enterprises of JSC "TVEL", in the Guidelines of MU 2.6.1. 044-08 "Establishment of class of work when dealing with open sources of radiation" as well as in the draft updated Guidelines for establishing the class of work when working with open sources of ionizing radiation, developed in 2024.

Keywords: *radiation safety, open sources of radiation, class of work, radionuclide, radiation hazard group, minimal significant activity*

For citation: Simakov AV, Abramov YuV, Proskuryakova NL, Alferova TM, Mayer AK. Methodological Approaches to Establishment of Class of Work with Open Sources of Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):28–33. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-28-33

С первых лет создания отечественной атомной промышленности и энергетики одним из основных мероприятий по обеспечению радиационной безопасности персонала при работах с радионуклидами в открытом виде являлось установление класса работ, который зависит от группы радиационной опасности радионуклида и от его количества на рабочем месте. Классом работ определяется зональность производственных помещений, требования к их отделке, компоновке технологического оборудования, вентиляции, применению средств индивидуальной защиты и т.д.

Формализация таких требований необходима как при проектировании предприятий, так и для организации безопасных условий труда персонала на действующих производствах.

Весь накопленный многолетний опыт работы атомной промышленности страны показал обоснованность требований, предъявляемых действовавшими нормативными документами к организации работ с открытыми нуклидными источниками на начальном этапе организации масштабных производств.

Так, например, можно сравнить организацию работ с плутонием и ураном – это производства двух наиболее крупных типов. Предприятия, цеха или отдельные производственные участки, работающие с природным ураном и ураном обогащенным, были спроектированы и построены согласно требованиям, предъявляемым к работам II класса. Результаты радиационного контроля показывают, что урановые производства соблюдают требования Норм радиационной безопасности. Но те приёмы работы, которые хорошо зарекомендовали себя в урановом производстве, во многом непригодны для производства плутониевого. И дело вовсе не в количестве активности на рабочем месте, но главным образом в физико-химических свойствах плутония, например, его способности к миграции. Поэтому производство плутония проектируется с учётом более жёстких требований, предъявляемых к работам I класса (работа в боксах, зонирование помещений, санитарно-пропускной режим и т.д.).

На наш взгляд, с накоплением опыта работы крупномасштабных производств само понятие «класс работ» в нынешнем виде во многом устарело, требования к оборудованию помещений и рабочих мест уже выработаны и практически проверены для различных типов производств. Но сейчас «класс работ» используется не только для формализации требований к производству, но пока ещё и в вопросах социального (пенсионного) обеспечения, поэтому просто отказаться от «класса работ» было бы преждевременно ещё и с точки зрения социальной.

Класс работ устанавливается сейчас и устанавливался ранее в зависимости от группы радиационной опасности радионуклида, как потенциального источника внутреннего облучения, и суммарной активности радионуклидов на рабочем месте. В действующих НРБ-99/2009 [1] для определения группы радиационной опасности использовано значение минимально значимой активности (МЗА), определяемой как «активность открытого источника ионизирующего излучения в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение органов исполнительной власти, уполномоченных осуществлять государственный федеральный санитарно-эпидемиологический надзор, на использование этих источников, если при этом также превышено значение минимально значимой удельной активности». Т.е. исходными данными для установления класса работ является некая минимально значимая величина активности, приписываемая каждому радионуклиду.

Проблема состоит в том, что если ранее (в НРБ-76/87 [2]) для плутония эта величина была в 10 раз меньше, чем для урана (и соответственно, требования организации безопасных условий труда для плутониевого производства были жёстче), то теперь для плутония и урана установлена одинаковая величина МЗА – 10^4 Бк, а значит, и требования по организации производственного процесса стали формально одинаковы. Хотя многолетний опыт эксплуатации уранового производства показал достаточность требований II класса для урановых производств.

Одним из путей решения этой надуманной проблемы явилась разработка для урановых производств специальных Методических указаний по установлению класса работ с открытыми радионуклидными источниками при обращении с ураном и его соединениями на предприятиях ОАО «ТВЭЛ» (МУ 2.6.1.02–03 [3]).

Основанием для такой разработки явилось примечание 3 табл. 3.8.1. ОСПОРБ-99 [4], где сказано: «Для предприятий, перерабатывающих уран и его соединения, класс работ определяется в зависимости от характера производства и регламентируется специальными нормативно-методическими документами».

На большинстве рабочих мест в комплексе зданий и сооружений разделительных и сублиматных производств урана максимальная активность радионуклидов урана превышает верхнюю границу, установленную ОСПОРБ 99/2010 [5] для работ II класса с открытыми радионуклидными источниками излучения (10^8 Бк), достигая сотен ГБк. Однако, как показывает многолетний опыт работы этих производств, комплекс мероприятий по радиационной безопасности обеспечивает защиту персонала от внутреннего и внешнего облучения, ограничивает загрязнение воздуха и поверхностей рабочих помещений, кожных покровов, одежды персонала, а также объектов окружающей среды ниже уровней, установленных НРБ-99/2009 [1], как при нормальной эксплуатации, так и при проведении работ по ликвидации последствий радиационных аварии.

Это достигается выполнением соответствующих требований к технологическому оборудованию и организацией технологического процесса на всех циклах разделительных и сублиматных производств (загрузки сырья, упаковки готовой продукции, отсоединения и присоединения емкостей с гексафторидом урана (ГФУ) к коллекторам питания и др.).

Класс работ с ураном и его соединениями в разделительных и сублиматных производствах в МУ 2.6.1.02-03 [3] устанавливается применительно к типу производства и виду работ на данном участке (табл. 1).

Для установления класса работ с открытыми источниками излучения при переработке урана и его соединений на предприятиях по фабрикации ядерного топлива, добыче и переработке урановой руды в качестве гигиенического критерия в МУ 2.6.1.02-03 [3] принимается фактическая суммарная активность радионуклидов – суммарная активность радионуклидов, поступающая в воздушную среду производственных помещений и определяющая потенциальную опасность внутреннего облучения персонала на рабочем месте.

Таблица 1

Класс работ с ураном и его соединениями в разделительных и сублиматных производствах

Class of work with uranium and its compounds in separation and sublimation industries

№ п/п	Вид работ, участок	Краткая характеристика выполняемых работ	Класс работ
1. Разделительное производство			
1.1.	Газоцентрифужное разделение изотопов урана	Выполнение работ на разгерметизированном оборудовании	II
1.2.	Работы на участке конденсационно-испарительных установок	Эксплуатация коллекторов питания, отбора и отвала. Очистка ГФУ от примесей	II
1.3.	Работы на сбросных установках	Заполнение и опустошение емкостей с ГФУ. Выполнение работ на разгерметизированном оборудовании	II
1.4.	Работы с жидким ГФУ	Заполнение транспортных контейнеров ГФУ в жидкой фазе	II
1.5.	Газодиффузионное разделение изотопов урана	Демонтаж оборудования, разборка, дезактивация	II
2. Цех ревизии машин			
2.1.	Ликвидация агрегатов центрифуг, выработавших свой ресурс	Пирометаллургическая очистка загрязненного металлолома, разборка, дезактивация, утилизация оборудования	II
2.3.	Возврат демонтированного разделительного оборудования в производство	Ремонт, ревизия и изготовление оборудования разделительного производства	II
3. Цех (участок) регенерации			
3.1.	Переработка отходов разделительного производства	Переработка урансодержащих растворов, прокалка, сушка, размол урансодержащих продуктов	II
3.2.	Участки дезактивации оборудования, металлолома, подготовки твердых радиоактивных отходов (ТРО) для захоронения	Химическая дезактивация оборудования и металлолома, промывка внутренних полостей оборудования, сжигание твердых и жидких сгораемых отходов, компактирование отходов	II
4. Пункты временного хранения и захоронения твердых радиоактивных отходов			
4.1.	Места временного хранения ТРО на производственных участках, складах, пункты захоронения ТРО	Сбор и временное хранение ТРО в контейнерах, подготовка ТРО к транспортированию, периодическая загрузка ТРО на пунктах захоронения	II
5. Сублиматное производство			
5.1.	Производство ГФУ	Фторирование UF_4 (U_3O_8) до UF_6 Обращение с ТРО	II
5.2.	Участок подготовки производства ГФУ	Вакуумное освобождение и отмывка емкостей от нелетучих остатков	II
5.3.	Газоочистка	Ремонт оборудования со вскрытием внутренних полостей	II
5.4.	Переработка отходов производства ГФУ	Фильтрация, сорбция, экстракция	II
5.5.	Спецпрачечная	Дезактивация загрязненной спецодежды	III
5.6.	Сжигание отходов	Сжигание твердых и жидких сгораемых отходов	II

Фактическая суммарная активность радионуклидов определяется для конкретного производственного помещения по формуле:

$$C_{факт.} = C_{пов.} + C_{возд.}, \quad (1)$$

где: $C_{факт.}$ – фактическая суммарная активность радионуклидов в производственном помещении, Бк; $C_{пов.}$ – суммарная активность радионуклидов, обусловливающая поверхностное загрязнение оборудования и строительных конструкций данного производственного помещения, Бк; $C_{возд.}$ – суммарная активность радионуклидов, обусловливающая загрязнение воздушной среды данного производственного помещения, Бк.

$C_{пов.}$ представляет собой суммарную активность снимаемого поверхностного загрязнения оборудования и строительных конструкций данного помещения, которое определяется по формуле:

$$C_{пов.} = C_{пол} + C_{об} + C_{стен}, \quad (2),$$

где $C_{пол}$ – суммарная активность снимаемого поверхностного загрязнения полов, Бк; $C_{об}$ – суммарная активность снимаемого поверхностного загрязнения оборудования, Бк; $C_{стен}$ – суммарная активность снимаемого поверхностного загрязнения стен, Бк.

$C_{возд.}$ представляет собой суммарную объемную активность газов и/или аэрозолей в воздушной среде данного помещения, которая определяется по формуле:

$$C_{возд} = V \times OA, \quad (3)$$

где V – объем данного производственного помещения, м^3; ОА – среднегодовое значение объемной активности газов и/или аэрозолей в воздушной среде данного производственного помещения, Бк/м^3.

Понятно, что введение новых понятий усложняет систему нормирования, но это оказалось наиболее простым и приемлемым способом выйти из создавшегося положения, не посягая напрямую на принципы определения класса работ, заложенные в ОСПОРБ-99/2010 [5].

Для совершенствования процедуры установления класса работ необходимо также уточнить значения МЗА для некоторых радионуклидов.

Те значения МЗА, что приведены в НРБ-99/2009 [1] и используются в ОСПОРБ-99/2010 [5], взяты из международного документа «International Basic Safety Standards for protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources» – IAEA 1996 [6], где они рекомендованы для использования при выведении практики или источника из-под регулирующего контроля, но не более того.

Подробно процедура определения этих величин описана в документе Commission of European Communities под названием «Principles and Methods for Establishing Concentrations and Quantities (Exemption values) Below which Reporting is not Required in the European Directive (Radiation protection – 65) Doc. XI-028/93» [7].

На определении МЗА по этой методике следует остановиться подробнее, т.к. от её результатов зависит

группа радиотоксичности радионуклида и, следовательно, класс работ с конкретным радионуклидом согласно ОСПОРБ-99/2010 [5].

В основу определения МЗА положены дозовые критерии. Дозы рассчитаны для каждого радионуклида с помощью определенных моделей, характеризующих рассматриваемую практическую деятельность.

Регулирующая основа для изъятия из-под регулирующего контроля рассматривалась МКРЗ, которая пришла к выводу, что годовая индивидуальная доза в «несколько десятков мкЗв» или меньше служит основой для изъятия. Более того, для учета воздействия на человека в ходе более чем одной практической деятельности такое изъятие было рекомендовано, чтобы критическое групповое воздействие от одной подобной практической деятельности было порядка 10 мкЗв/год. Этой рекомендации и придерживались.

Однако были использованы и дополнительные критерии. В некоторых случаях это возможно для отдельных локальных воздействий на кожу, скажем, при работе с радиоактивными источниками. Чтобы исключить возможность проявления каких бы то ни было детерминированных эффектов, был установлен предел годовой дозы на кожу, равный 50 мЗв. Этот предел используется для участков кожи, вступающих в контакт с источником, т.е. для участков в несколько квадратных сантиметров.

Были установлены сопутствующие уровни изъятия, такие, что даже в самой пессимистической ситуации дозовый предел для представителей населения, 1 мЗв/год, не будет превышен. Применяемые дозовые критерии даны в табл. 2.

Таблица 2

Радиологические критерии для выведения практики или источника из-под контроля

Radiological criteria for getting a practice or source out of control

	Годовая индивидуальная доза, мЗв	
	Эффективная	Эквивалентная на кожу
Нормальная работа	0,01	50
Чрезвычайная ситуация	1	50

Для расчёта были использованы конкретные сценарии облучения.

1. **Нормальная эксплуатация**

– внешнее облучение от точечного источника, находящегося на расстоянии 1 м;
– внешнее облучение от точечного источника при ручных операциях.

2. **Аварии радиационные**

2.1. ***Разлитие (разбрызгивание, рассыпание порошка и пр.)***

– внешнее облучение загрязнённых рук;
– внешнее облучение загрязнённого лица;
– внешнее облучение от загрязнённой поверхности;
– ингаляция;
– внешнее облучение от облака аэрозолей;

2.2. ***Пожар***

– загрязнение кожи;
– ингаляция порошка или паров;
– внешнее облучение от продуктов сгорания

3. **Облучение населения**

– внешнее облучение на загрязнённой территории;
– ингаляция при нахождении на загрязнённой территории;
– внешнее облучение кожи при нахождении на загрязнённой территории;
– проглатывание загрязнённого объекта.

Проведя расчёты по всем сценариям (моделям) формирования дозы, в качестве окончательной величины были взяты минимальные значения. При этом рассчитанные значения были округлены по правилам округления.

Несмотря на многообразие использованных моделей, реально значимыми оказываются лишь некоторые из них, которые и определяют итоговое значение МЗА. В рассмотренном документе указаны те сценарии (модели), на основании которых получены окончательные величины МЗА. Они приведены в табл. 3 для основных долгоживущих радионуклидов.

Таблица 3

Критические пути формирования дозы и определения величины МЗА

Critical ways of dose formation and determination of the value of MSA

Нуклид	Сценарий определения МЗА
^{3}H	Ингаляция для населения
^{60}Co	Облучение кожи для персонала
^{90}Sr	Облучение кожи для персонала
^{90}Y	Облучение кожи для персонала
^{95}Zr	Внешнее облучение для персонала
^{95}Nb	Внешнее облучение для персонала
^{99}Tc	Аварийная ингаляция для населения
^{129}I	Аварийная ингаляция для населения
^{137}Cs	Облучение кожи для персонала
^{210}Po	Аварийная ингаляция для населения
^{226}Ra	Аварийная ингаляция для населения
^{228}Th	Аварийная ингаляция для населения
$^{232}Th_N$	Аварийная ингаляция для населения
^{232}U	Аварийная ингаляция для персонала
^{233}U	Аварийная ингаляция для персонала
^{234}U	Аварийная ингаляция для населения
^{235}U	Аварийная ингаляция для персонала
^{236}U	Аварийная ингаляция для персонала
^{238}U	Аварийная ингаляция для населения
$^{238}U_N$	Облучение кожи для персонала
^{237}Np	Аварийная ингаляция для персонала
^{238}Pu	Аварийная ингаляция для населения
^{239}Pu	Аварийная ингаляция для населения
^{240}Pu	Аварийная ингаляция для персонала
^{241}Pu	Аварийная ингаляция для персонала
^{241}Am	Аварийная ингаляция для населения
^{244}Cm	Аварийная ингаляция для населения

Для многих применяемых в промышленности радионуклидов критичным путём для определения МЗА является совсем не ингаляция радионуклида персоналом. Для всех приведенных в табл. 3 радионуклидов были проведены расчёты МЗА по приведенным выше формулам для сценария ингаляционного поступления персоналу. Результаты приведены в табл. 4.

П. 3.8.1 ОСПОРБ-99/2010 [5] делит радионуклиды по группам радиационной опасности как потенциальные источники внутреннего облучения. Поэтому для нашего случая использования рассчитанных значений активности в целях установления класса работ применимы только сценарии ингаляционного поступления персоналу в данном случае при диспергировании источника и при пожаре. Остальные сценарии противоречат постановке задачи.

При оценке полученных данных и сравнении их с величинами МЗА, приведёнными в НРБ-99/2009, следует учитывать и агрегатное состояние соединений радионуклидов, которое было заложено в модель расчёта доз.

Таблица 4

МЗА для случая ингаляционного поступления радионуклидов персоналу

MSA for the case of inhalation of radionuclides to personnel

Радионуклид	МЗА для случая ингаляционного поступления персоналу	МЗА, приведенная в НРБ-99/2009	Отличие МЗА
^{3}H	1E + 10	1E + 09	+
^{60}Co	1E + 06	1E + 05	+
^{90}Sr	1E + 06	1E + 04	+
^{90}Y	1E + 08	1E + 05	+
^{95}Zr	1E + 07	1E + 06	+
^{95}Nb	1E + 08	1E + 06	+
^{99}Tc	1E + 08	1E + 07	+
^{129}I	1E + 06	1E + 05	+
^{131}I	1E + 07	1E + 06	+
^{137}Cs	1E + 07	1E + 04	+
^{210}Po	1E + 04	1E + 04	
^{226}Ra	1E + 04	1E + 04	
^{228}Th	1E + 04	1E + 04	
$^{232}Th_N$	1E + 03	1E + 03	
^{232}U	1E + 03	1E + 03	
^{233}U	1E + 04	1E + 04	
^{234}U	1E + 04	1E + 04	
^{235}U	1E + 04	1E + 04	
^{236}U	1E + 04	1E + 04	
^{238}U	1E + 04	1E + 04	
$^{238}U_N$	1E + 03	1E + 03	
^{237}Np	1E + 03	1E + 03	
^{238}Pu	1E + 04	1E + 04	
^{239}Pu	1E + 04	1E + 04	
^{240}Pu	1E + 03	1E + 03	
^{241}Pu	1E + 05	1E + 05	
^{241}Am	1E + 04	1E + 04	
^{244}Cm	1E + 04	1E + 04	

А именно: модель предполагает 100 % переход в аэрозольную/паровую форму жидкости при пожаре, и лишь 1 % – для капсул, фольг, твердых материалов. Для большинства нуклидов предполагалось именно жидкое состояние. Но не для всех: ^{234}U, $^{238}U_N$, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm, ^{228}Th, ^{210}Po, ^{137}Cs рассматривались только в твёрдом состоянии (капсулы, фольги). Если же предположить их присутствие и в виде раствора, то доза от единицы активности вырастет в 100 раз и, соответственно, МЗА надо будет уменьшить в 100 раз.

Сравнение МЗА, полученной для модели ингаляционного поступления радионуклидов персоналу, с МЗА, приведённой в НРБ-99/2009, дает отличия лишь для небольшого количества нуклидов: ^{3}H, ^{60}Co, ^{90}Sr, ^{90}Y, ^{95}Zr, ^{95}Nb, ^{99}Tc, ^{129}I, ^{131}I, ^{137}Cs. В производствах, использующих указанные радионуклиды, нет проблем с установлением класса работ. Для урановых и плутониевых производств с принятием новой модели ничего не изменится.

Рассмотрение конкретных моделей формирования дозы при ингаляционном поступлении, характерном для внутреннего облучения персонала атомной промышленности, позволяет избежать многообразия моделей формирования дозы внутреннего облучения, сохранив общую схему установления класса работ с учетом МЗА.

На наш взгляд, установление класса работ с открытыми радионуклидными источниками должно основываться не только на группе радиационной опасности радионуклида и его суммарной активности на рабочем месте, но и на реальной радиационной обстановке, сложившейся в течение многолетней эксплуатации цехов и участков, на достаточности и надежности существующих барьеров на пути распространения радиоактивных веществ.

Заключение

1. По мере повышения качества и надежности технологического оборудования, улучшения его герметичности и более широкого внедрения механизации производственных операций роль класса работ, как одного из основных мероприятий по обеспечению радиационной безопасности персонала, будет постепенно уменьшаться. Однако, понятие «класс работ» используется не только для формализации требований к производству, но и в вопросах социального обеспечения, поэтому просто отказаться от него было бы преждевременно.
2. Представленные подходы были использованы при разработке Методических указаний по установлению класса работ при работах с открытыми источниками ионизирующего излучения, актуализирующих положения МУ 2.6.1.02–03 [3] и МУ 2.6.1.044-08 [8].
3. При установлении класса работ с открытыми источниками ионизирующего излучения, содержащих ^{3}H, ^{60}Co, ^{90}Sr, ^{90}Y, ^{95}Zr, ^{95}Nb, ^{99}Tc, $^{129, 131}I$, ^{137}Cs, следует использовать величину МЗА, определённую по потенциальной опасности внутреннего облучения.
4. При установлении класса работ с открытыми источниками ионизирующего излучения, содержащих другие радионуклиды (кроме урана и его соединений) следует руководствоваться разделом 3.8. ОСПОРБ-99\2010 [5].
5. При установлении класса работ с открытыми источниками ионизирующего излучения, содержащими уран и его соединения, следует использовать величину фактической суммарной активности радионуклидов, т.е. суммарную активность радионуклидов в производственном помещении, которая определяет потенциальную опасность внутреннего облучения персонала на рабочем месте.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009).
2. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87.
3. МУ 2.6.1.02-03. Установление класса работ с открытыми радионуклидными источниками при обращении с ураном и его соединениями на предприятиях ОАО «ТВЭЛ».
4. СП 2.6.1.799-99. Основные санитарные правил обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99).
5. СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010).
6. International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources – IAEA 1996.
7. Radiation Protection-65 “Principles and Methods for Establishing Concentration and Quantities (Exemption values) Below which Reporting is not Required in the European Directive” (Doc. XI-028/93).
8. МУ 2.6.1.044-08. Установление класса работ при обращении с открытыми источниками излучения.

REFERENCES

1. SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) (In Russ.).
2. Standards of Radiation Safety NRB-76/87 (In Russ.).
3. MU 2.6.1.02-03. Establishment of a Class of Work with Open Radionuclide Sources When Handling Uranium and its Compounds at the Enterprises of JSC «TVEL» (In Russ.).
4. SP 2.6.1.799-99. Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99) (In Russ.).
5. SP 2.6.1.2612-10. Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010) (In Russ.).
6. International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources – IAEA 1996.
7. Radiation Protection-65 “Principles and Methods for Establishing Concentration and Quantities (Exemption values) Below which Reporting is not Required in the European Directive” (Doc. XI-028/93).
8. MU 2.6.1.044-0.8 Establishment of the Class of Work when Handling Open Sources of Radiation (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: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-34-41

**А.В. Титов, Ю.С. Бельских, Д.В. Исаев, Н.К. Шандала,
Т.А. Дороньева, Ю.В. Кроткова, М.П. Семенова, А.А. Шитова, А.А. Филонова**

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА В ПОСЕЛКЕ НАРТА (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: Оценить радиоэкологическую обстановку в поселке Нарта и дозы облучения населения в настоящее время.
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. Для измерения МАЭД во дворах и в помещениях применялся дозиметр гамма-излучения ДКГ-02У «Арбитр».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.-Измерения объемной активности (ОА) и эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона выполнялись аэрозольным альфа-радиометром радона и торона РАА-20П2 «Поиск», камерами РЭИ-4 с пленочными трековыми детекторами комплекта ТРЕК-РЭИ 1М и интегральным радиометром радона «Radon Scout PLUS». Оценки доз облучения населения выполнены в соответствии с МУ 2.6.1.1088-02.
Результаты: Среднее значение МАЭД на территории поселка составляет 0,10±0,01 мкЗв/ч, а в помещениях 0,10±0,02 мкЗв/ч. Среднегодовые значения ОА радона в жилых помещениях находятся в диапазонах от 27 до 330 Бк/м^3 (среднее значение 110 Бк/м^3, медиана 97 Бк/м^3). Среднегодовые индивидуальные эффективные дозы облучения населения от всех природных источников ионизирующего излучения находятся в диапазоне от 2,5 до 13 мЗв при среднем значении 5,4 и медиане 4,9 мЗв.
Заключение: Радиоэкологическая обстановка в поселке Нарта не отличается от таковой в фоновом населенном пункте – селе Ульдючины. Среднегодовые значения ЭРОА радона в жилых и общественных помещениях поселка не превышают допустимого уровня для эксплуатируемых строений 200 Бк/м^3.Средняя индивидуальная годовая эффективная доза облучения населения поселка Нарта выше, чем в среднем по Калмыкии (3,4 мЗв) за счет повышенных значений дозы от ингаляционного поступления радона и его дочерних радионуклидов при нахождении в помещениях.

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

Для цитирования: Титов А.В., Бельских Ю.С., Исаев Д.В., Шандала Н.К., Дороньева Т.А., Кроткова Ю.В., Семенова М.П., Шитова А.А., Филонова А.А. Радиоэкологическая обстановка в поселке Нарта (Калмыкия) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 34–41. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-34-41

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-34-41

**A.V. Titov, Iu.S. Belskikh, D.V. Isaev, N.K. Shandala,
T.A. Doroneva, Iu.V. Krotkova, M.P. Semenova, A.A. Shitova, A.A. Filonova**

Radio-Ecological Situation in the Area of the Settlement of Narta (Kalmykia)

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

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

ABSTRACT

Purpose: To assess radio-ecological situation in the settlement of Narta and estimate current public doses.
Material and methods: To measure the ambient dose equivalent rate (ADER), the pedestrian gamma survey method was used using a portable spectrometric complex MKS-01A “Multirad-M” and dosimeter-radiometer MKS- AT6101c. To measure the ADER in courtyards and indoors, a gamma radiation dosimeter DKG-02U “Arbiter” was used. 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. Volumetric activity (VA) and equilibrium equivalent volumetric activity (EEVA) of radon were measured with an aerosol alpha radiometer for radon and thoron RAA-20P2 “Poisk”, REI-4 cameras with film track detectors of the TRACK-REI 1M set (Russia) and an integrated radon radiometer «Radon Scout PLUS». Public dose assessment was carried out in accordance with a guidelines MU 2.6.1.1088-02.
Results: The average value of the ADER on the territory of the settlement is 0.10±0.01 μSv/h, and in the premises this value is 0.10±0.02 μSv/h. Average annual values of radon VA in dwellings range from 27 to 330 Bq/m^3 (average value is 110 Bq/m^3, median is 97 Bq/m^3). Average annual individual effective radiation doses to the population from all natural factors range from 2.5 to 13 mSv, with an average value of 5.4 and a median of 4.9 mSv.
Conclusions: The radio-ecological situation is the settlement of Narta does not differ from that in the background settlement – the village of Uldyuchiny. The average annual values of EEVA in dwellings and offices of the settlement do not exceed the permissible level for the operating buildings of 200 Bq/m^3. The annual individual effective public dose in the village of Narta

is higher than the average value for Kalmykia (3.4 mSv) due to increased dose values from the inhalation intake of radon and its daughter radionuclides in the premises.

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

For citation: Titov AV, Belskikh IuS, Isaev DV, Shandala NK, Doroneva TA, Krotkova IuV, Semenova MP, Shitova AA, Filonova AA. Radio-Ecological Situation in the Area of the Settlement of Narta (Kalmykia). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):34–41. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-34-41

Введение

В 1958 г. в 40 км к югу от г. Элисты геологоразведка обнаружила крупное урановое месторождение «Степное» [1]. На месторождении была построена шахта «Степная», на которой добыча руды проводилась до 1962 г. [2].

Ближайшим к шахте населенным пунктом являлся поселок Нарта (Приютненский район Калмыкии), расположенный в 5 км к северу от шахты (см. рис.1).

Задачами проведенных в 2023–2024 гг. исследований являлись оценка возможного влияния деятельности шахты «Степная» в период эксплуатации и при проведении работ по выводу из эксплуатации на радиационную обстановку в поселке Нарта и оценка доз облучения населения на современном этапе.

В поселке Нарта расположено 37 одноэтажных жилых домов, в 35 из которых постоянно проживает население. Жилые дома постройки 70-х годов в основном каркасные из бетона с кирпичной облицовкой. Подвальные помещения отсутствуют. В большинстве жилых помещений в летнее время используются кондиционеры. Несколько домов построены из самана и ракушечника. Полы в домах деревянные, покрытые ламинатом или линолеумом. Двухэтажные дома, в которых проживали работники шахты, и здание клуба в настоящее время не используются и находятся в полуразрушенном состоянии.

Из зданий общественного назначения в поселке Нарта имеются только школа (Муниципальное казенное общеобразовательное учреждение «Нартинская СОШ», двухэтажное здание постройки 1985 г.), в которой располагается фельдшерско-акушерский пункт (ФАП), и одноэтажное здание сельской администрации. Детского сада в поселке нет. Детей дошкольного возраста отвозят в основном в детский сад поселка Ульдючины.

Отопление домов газовое. Отопительный сезон начинается в октябре и заканчивается в конце марта.

На 1 января 2024 г. численность населения (постоянных жителей) поселка Нарта составляет 152 чел., в том числе 5 детей в возрасте до 6 лет, 7 подростков (школьников) в возрасте от 7 до 17 лет, 18 молодых людей от 18 до 29 лет, 70 взрослых в возрасте от 30 до 60 лет, 44 пожилых человека от 60 лет и 8 долгожителей старше 80 лет. Количество официально занятого населения составляет 91 чел. (59,6 %), пенсионеров 44 чел. (29 %) и официально оформленных и состоящих на учете безработных 9 чел. (5,8 %) [3].

Рис. 1. Поселок Нарта

Fig. 1. The village of Narta

Из-за отсутствия воды для полива в поселке Нарта не выращивают ни фрукты, ни овощи, в том числе картофель. Питьевая вода в поселке привозная, как и в других населенных пунктах Приютненского района. У некоторых жителей есть коровы и овцы в личном домашнем хозяйстве. Но в основном все пищевые продукты и питьевая вода являются привозными.

Материал и методы

Для оценки возможного влияния деятельности шахты были проведены измерения мощности амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) и удельной активности (УА) радионуклидов в почве на территории поселка. Результаты измерений сравнивались с данными, полученными в фоновом населенном пункте, в качестве которого выбрано село Ульдючины, расположенное в 12 км в северо-западном направлении от шахты.

При измерении МАЭД на территории применялся метод непрерывной пешеходной гамма-съемки с шагом около 5 м с использованием портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» (Россия) и дозиметра-радиометра «МКС-АТ6101с» (Белоруссия), имеющих привязку к географическим координатам. Для измерения МАЭД во дворах и в помещениях применялся дозиметр гамма-излучения ДКГ-02У «Арбитр» (Россия).

Измерение УА ^{238}U, ^{235}U, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{210}Pb и ^{40}K в пробах почвы 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 месяца. УА ^{210}Po и ^{210}Pb измерялась на альфа-бета радиометре УМФ-2000 после их радиохимического выделения из проб в соответствии с МУК 4.3.051-2011[1].

Для оценки среднегодовых эффективных доз облучения дополнительно проведены измерения радона в помещениях и на открытой местности. Для кратковременных измерений ОА и ЭРОА радона использовался аэрозольный альфа-радиометр радона и торона РАА-20П2 «Поиск» (Россия). Измерения объемной активности (ОА) в неотапливаемый и отапливаемый периоды года проводились камерами РЭИ-4 с пленочными трековыми детекторами комплекта ТРЕК-РЭИ 1М (Россия) в соответствии с методикой измерения[2] и интегральным радиометром радона Radon Scout PLUS (Германия).

Время экспозиции дозиметров составляло 50 и 75 сут в отапливаемый (февраль–март) и неотапливаемый (июнь–август) периоды соответственно.

Для исследования суточной динамики ОА радона в помещениях использовался интегральный радиометр радона Radon Scout PLUS.

Оценка доз облучения населения проводилась в соответствии с Методическими указаниями МУК 2.6.1. 1088-02[3].

Результаты и обсуждение

На рис. 2 представлены точки измерений параметров радиационной обстановки и отбора проб почвы при обследовании в поселке Нарта и фоновом населенном пункте селе Ульдючины в летний период.

Распределения МАЭД по территории этих населенных пунктов представлены на рис. 3. Распределение МАЭД по жилым помещениям поселка Нарта показано на рис. 4.

В табл. 1 приведены статистические параметры этих распределений.

Таблица 1

Параметры распределения мощности амбиентного эквивалента дозы

Parameters of the distribution of ambient dose equivalent rate

Населенный пункт	Место измерения	Параметры распределения МАЭД, мкЗв/ч			
		Средняя	Медиана	Диапазон изменения	Стандартное отклонение
Нарта	Территория	0,10	0,10	0,072–0,23	0,012
	Помещения	0,10	0,09	0,080–0,15	0,019
	Дворы	0,09	0,09	0,06–0,15	0,02
Ульдючины	Территория	0,10	0,10	0,075–0,16	0,01

Распределение МАЭД по территории обоих населенных пунктов удовлетворительно описывается нормальным законом. Различия в средних значениях МАЭД на территории Нарты и Ульдючины статистически не значимы (при уровне значимости 0,05).

На территории дворов и в помещениях значения МАЭД не отличаются от МАЭД на территории поселка.

Полученные результаты не противоречат данным других источников. Например, по данным работы [4], среднегодовые значения МАЭД на территории населенных пунктов Калмыкии составляют 0,13 мкЗв/ч.

В табл. 2 приведены результаты измерения радионуклидов в пробах почвы населенных пунктов.

Таблица 2

Удельная активность радионуклидов в пробах почвы

The specific activity of radionuclides in soil samples

Населенный пункт	Удельная активность радионуклидов (±стандартное отклонение), Бк/кг						
	^{238}U	^{226}Ra	^{235}U	^{210}Pb	^{210}Po	^{232}Th	^{40}K
Поселок Нарта	28±8	17±3	1,6±0,2	56±27	41±23	23±4	420±70
Село Ульдючины	27±10	18±2	1,7±0,1	53±20	37±14	23±2	410±48

Сравнение значений УА природных радионуклидов в почве этих населенных пунктов с помощью двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями показало, что на этих территориях средние значения УА природных радионуклидов значимо не отличаются.

Среднее значение отношения УА ^{210}Pb к УА ^{210}Po в почве поселка составляет 1,0±0,3 и не отличается от среднего отношения в почве села Ульдючины (0,9±0,1).

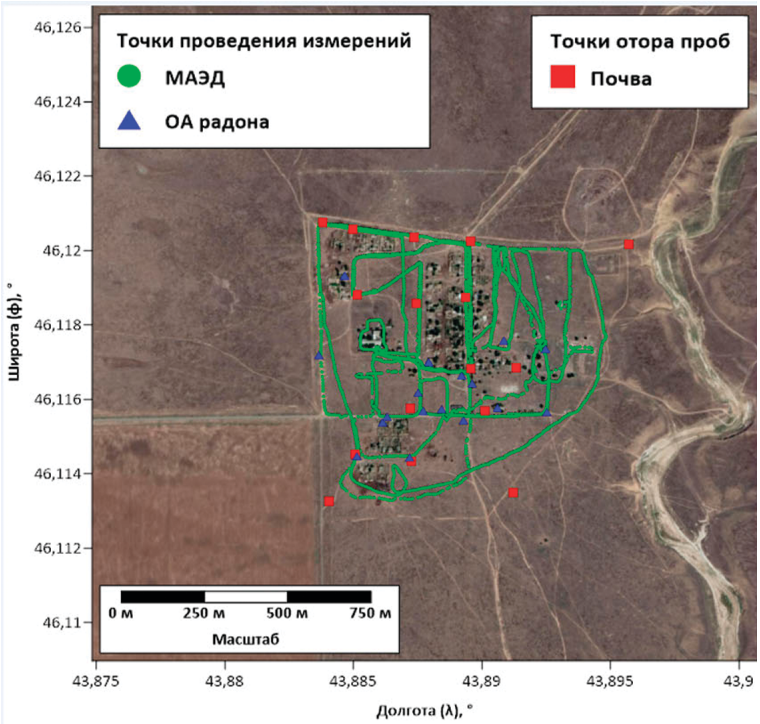
Среднее значение эффективной удельной активности природных радионуклидов ($A_{эфф.}$) в грунте дорог поселка

[1] «Свинец-210 и полоний-210. Определение удельной активности в пробах почвы, растительности и пищевых продуктах после электролитического осаждения на никелевом диске» [MUK 4.3.051-2011. “Lead-210 and Polonium-210. Determination of the specific activity in samples of soil, plants and foodstuffs after the electrolytic deposition on the nickel disc”. (In Russ.)].

[2] Радон. Измерение объемной активности в воздухе помещений интегральным трековым методом: Методика измерений. Разработана ФГУП НТЦ РХБГ ФМБА России, ООО «ГК РЭИ». Аттестована ФГУП ВНИИФТРИ, свидетельство № 40090.2И385 от 16.07.2012 г. [Measurements of radon concentration with SSNTDs. Guidelines. Developed by Research and Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene (Federal Medical-Biological Agency of Russia) and LLC “REI Group of Companies”. Certified by VNIIFTRI,certificate No. 40090.2I385 dated 16.07.2012. (In Russ.)]

[3] 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.)]

А



Б

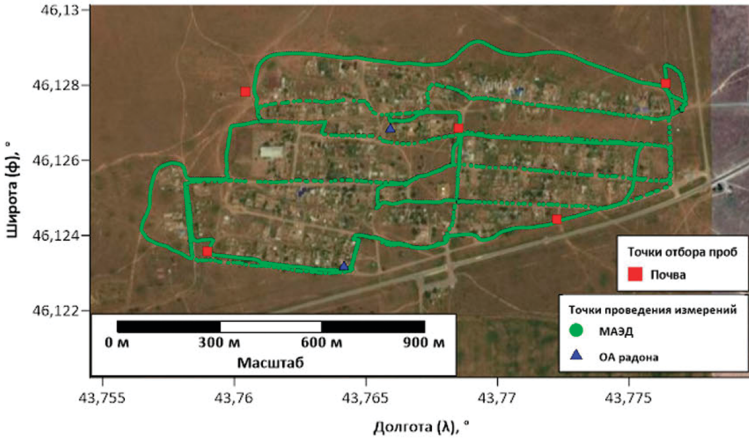


Рис. 2. Объем выполненных исследований на территории населенных пунктов Нарта (А) и Ульдючина (Б)
Fig. 2. The volume of research performed on the territory of settlements Narta (A) and Ul'dyuchiny (Б)

Нарта (по результатам измерения портативным спектрометрическим комплексом МКС-01А «Мультирад-М») составило 190±30 Бк/кг (диапазон изменения 90–290 Бк/кг), что не отличается от среднего значения в селе Ульдючины – 200±30 Бк/кг (диапазон изменения 110–270 Бк/кг).

Изменение радиационной обстановки в поселке Нарта в период деятельности шахты «Степная» и при выводе ее из эксплуатации могло происходить по двум путям:

– загрязнение территории от выбросов радиоактивных веществ (изотопов урана, радона и его дочерних радионуклидов) в период эксплуатации шахты (прямой путь);
– использование грунта отвалов шахты для реконструкции дорог или использование стройматериалов или металла с шахты в личных хозяйствах после закрытия шахты (косвенный путь).

В обоих случаях территория поселка могла быть загрязнена основными радионуклидами ^{238}U, ^{226}Ra и дочерними радионуклидами ^{222}Rn (^{210}Pb и ^{210}Po), приводящими к повышению МАЭД по сравнению с фоновыми значениями. За 60 лет после прекращения эксплуатации шахты активность ^{210}Pb и ^{210}Po, связанная с выпадениями от выбросов, существенно снизилась. Поэтому для оценки значимости загрязнения от выбросов шахты рассматривались более долгоживущие радионуклиды ^{238}U и ^{226}Ra.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что УА этих радионуклидов в почве поселка Нарта, как и значения МАЭД, в настоящее время значимо не отличаются от значений этих параметров в фоновом населенном пункте. Таким образом, влияние деятельности шахты «Степная» на радиационную обстановку в поселке Нарта в настоящее время не определяется.

Для оценки доз облучения населения поселка были также проведены измерения ОА радона трековыми детекторами в помещениях в неотапливаемый и отапливаемый периоды года и кратковременные измерения ЭРОА для оценки коэффициента равновесия между радоном и его дочерними радионуклидами. На территории поселка проводилась только кратковременные измерения ЭРОА радона.

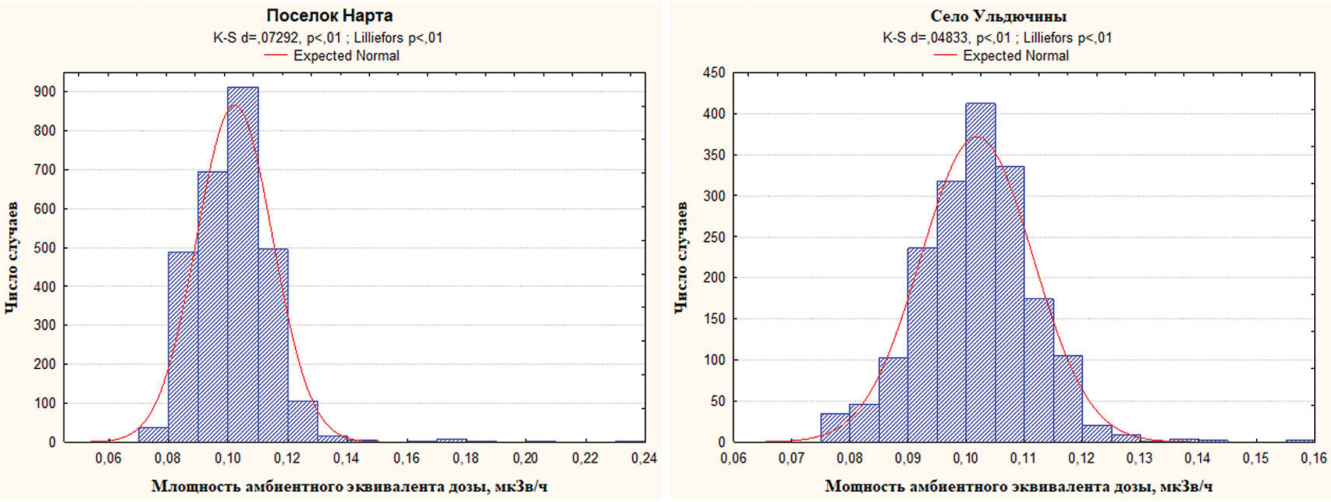


Рис. 3. Распределение мощности амбиентного эквивалента дозы по территориям населенных пунктов

Fig. 3. Distributions of the ambient dose equivalent rate by the territory of settlements

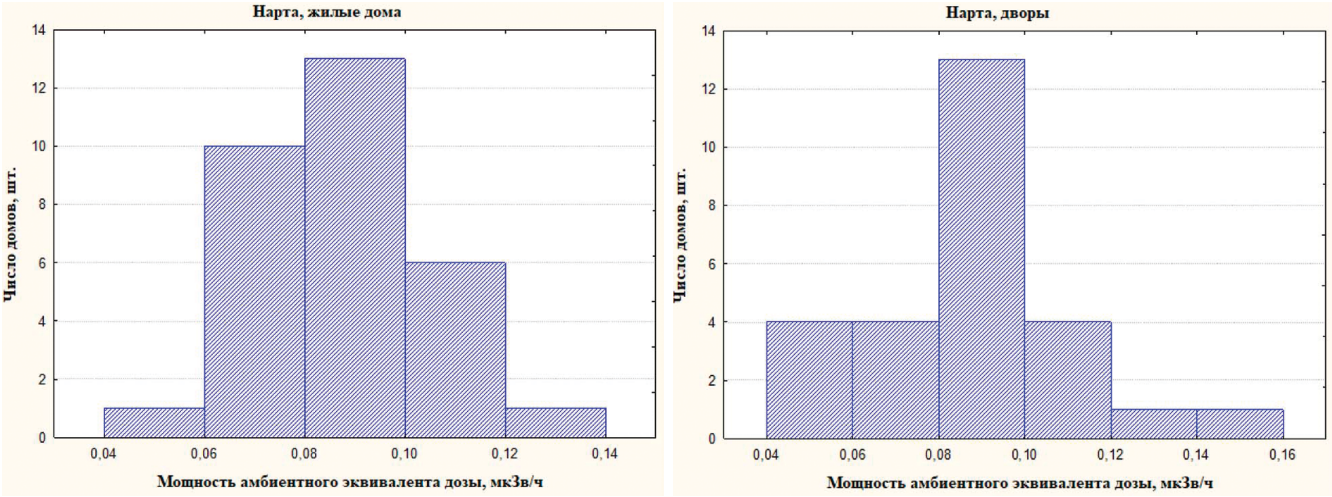


Рис. 4. Мощность амбиентного эквивалента дозы в жилых домах и дворах поселка Нарта

Fig. 4. Distributions of the ambient dose equivalent rate by residential buildings and courtyards of the village of Narta

На рис. 5 показано расположение домов по территории поселка, где устанавливались трековые детекторы радона в различные периоды года.

Оцененные по кратковременным измерениям ОА и ЭРОА средние значения коэффициента равновесия между радоном и его дочерними радионуклидами в неотапливаемый и отапливаемый периоды составили 0,48±0,05 и 0,46±0,05 соответственно.

Поэтому для оценки ЭРОА по результатам измерения ОА радона принималось среднегодовое значение коэффициента равновесия, равное 0,5, как рекомендуется в МР 2.6.1.0333-23[4]

Измерение ОА радона в оба периода года проведено в 19 жилых домах. Еще в двух домах были проведены измерения только в отапливаемый период и в одном только в неотапливаемый период.

На рис. 6 представлены распределения ОА радона по жилым помещениям поселка Нарта, построенные по результатам измерения трековыми дозиметрами, а в табл. 3 – результаты их статистической обработки.

[4] 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.)]

По данным работы [5], в которой приведены результаты измерения ОА радона в отапливаемый период года (три зимних месяца в 2006-2007 гг.) в 8 жилых домах поселка Нарта, среднее значение ОА радона составило 106 Бк/м^3 при максимальном значении 191 Бк/м^3. Результаты, представленные в табл. 3, хорошо согласуются с этими данными. Однако, как показали измерения в 19 жилых домах, в поселке имеются и такие дома, в которых максимальные значения ОА достигают до 360 Бк/м^3.

С учетом коэффициента равновесия радона и его дочерних радионуклидов значения ЭРОА радона в жилых помещениях поселка Нарта в течение года не превышают 200 Бк/м^3. Причем только в одном из обследованных домов среднегодовое значение ЭРОА радона оказалось более 100 Бк/м^3.

В среднем значения ОА радона в отапливаемый период были в 2,2 раза выше, чем в неотапливаемый период. В двух домах, где выполнены измерения только в отапливаемый период и полученные значения ОА радона составили 57 и 71 Бк/м^3, среднегодовая ОА радона также не должна превысить 100 Бк/м^3.

Интегральные измерения ОА радона были также проведены и в зданиях общественного назначения, в том числе и в детском саду села Ульдючины.

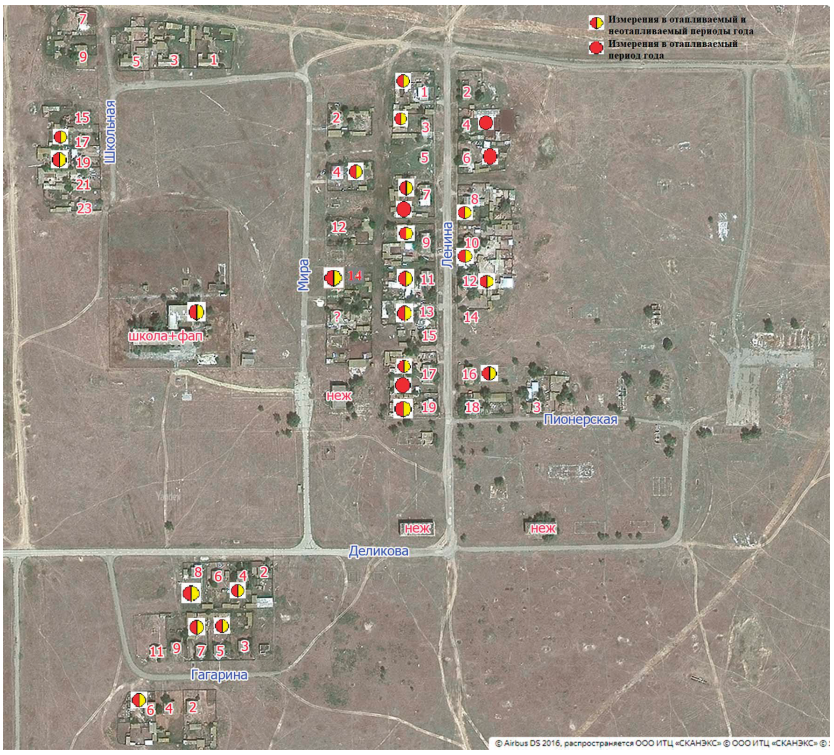


Рис. 5. Расположение точек измерения объемной активности радона в помещениях трековыми детекторами

Fig. 5. Location of radon volumetric activity measurement points in rooms with track detectors

Таблица 3

Статистические параметры распределения объемной активности радона в жилых помещениях

Statistical parameters of the distribution of radon volumetric activity in dwellings

Период года	Параметры распределения, Бк/м^3					
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Неотапливаемый	78	51	12	300	79	18
Отапливаемый	120	110	34	360	69	15
Среднегодовые значения	110	97	27	330	64	15

В связи с тем, что в этих зданиях дети и сотрудники находятся только в дневное время, для внесения поправок при оценке доз облучения от радона были выполнены измерения суточной динамики ОА.

Результаты измерения ОА радона (среднесуточная и средняя в дневное время с учетом поправок по результатам измерения динамики радона в течение суток) в зданиях общественного назначения поселка Нарта приведены в табл. 4. В нее же включены данные измерений в детском саду села Ульдючины, который посещают и дети поселка.

Как видно из приведенных в табл. 4 данных, ОА радона в детском саду села Ульдючины несколько выше, чем зданиях поселка Нарта. Но ЭРОА радона (при коэффициенте равновесия, равном 0,5) не превышают 200 Бк/м^3.

Высокие уровни радона в домах села Ульдючины отмечались и в работе [5]. По данным этой работы, в отапливаемый период 2006-2007 гг. среднее значение ОА радона по 8 обследованным домам составляло 295 Бк/м^3 при максимальном значении 800 Бк/м^3.

Таблица 4

Результаты исследования объемной активности радона в зданиях общественного назначения

The results of a study of radon volumetric activity in public buildings

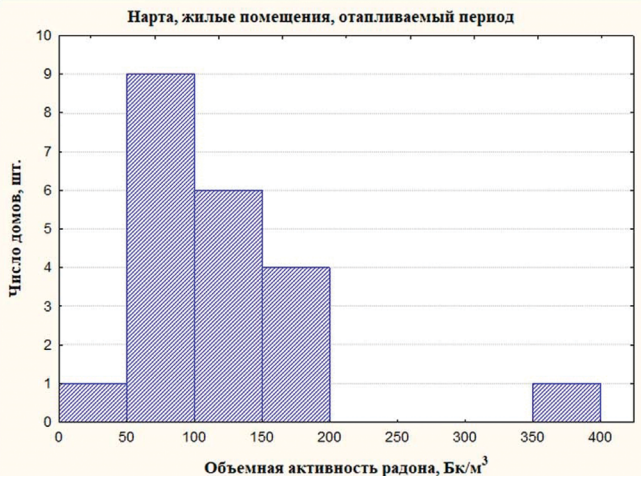
Место измерения	Объемная активность радона (среднесуточная/средняя в дневное время), Бк/м^3		
	Неотапливаемый период	Отапливаемый период	Среднегодовая
Администрация (Нарта)	43/43	95/66	69/55
Школа (Нарта)	31/29	26/24	29/26
Детский сад (Ульдючины)		150/100	

Результаты проведенных исследований были использованы для оценки среднегодовых эффективных доз облучения населения.

В табл. 5 представлены результаты оценки средней годовой дозы облучения населения за счет ингаляционного поступления радона и суммарной дозы, включающей, помимо облучения от радона, дозу внешнего облучения в помещениях и на открытой местности. Для населения оценки выполнены при условии нахождения в течение 80 % времени в домах и 20 % на открытой местности (5 % на улице и 15 % во дворе).

На территории поселка ЭРОА радона по результатам кратковременных измерений не превышала 10 Бк/м^3.

Население поселка в основном пользуется привозными пищевыми продуктами и питьевой водой. Эффективные дозы от их потребления не отличаются от среднегодовых доз в Калмыкии, которые составляют 0,14 мЗв [6]. Если прибавить дозы от ^{40}K (0,17 мЗв), ингаляции долгоживущих природных радионуклидов с атмосферным воздухом (0,006 мЗв) и космической компоненты (0,318 мЗв) [6], то средняя годовая доза облучения населения поселка Нарта за счет всех природных источников ионизирующего излучения составит 5,3 мЗв.



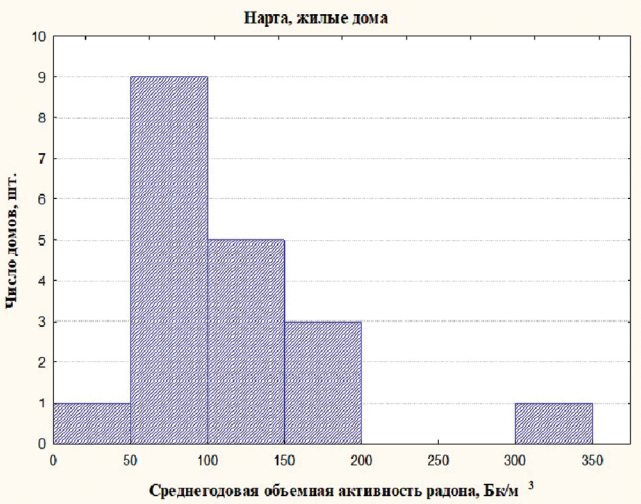


Рис. 6. Распределение объемной активности радона по домам поселка Нарта

Fig. 6. Distribution of radon volumetric activity among houses in the village of Narta

Распределение индивидуальных доз представлено на рис. 7, а статистические параметры этого распределения – в табл. 6.

Среднегодовые эффективные дозы облучения сотрудников за время работы в зданиях общественного назначения (247 дней по 8 ч/день) составят 0,71, 0,44 и 1,2 мЗв (максимальная оценка по результатам измерения радона в отапливаемый период года) в администрации, школе и детском саду соответственно.

Таблица 5

Средние годовые дозы внешнего терригенного облучения и облучения от радона населения поселка Нарта

Average annual doses of external terrigenous radiation and radiation from radon of the population of the village of Narta

Среднегодовая доза	Параметры распределения, мЗв					
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Радон	4,0	3,4	1,1	11	2,0	0,5
Суммарная	4,8	4,3	1,8	12	2,2	0,5

Таблица 6

Средняя годовая доза облучения населения поселка Нарта от всех факторов радиационного воздействия

Average annual radiation dose to the population of the village of Narta from all radiation exposure factors

Параметры распределения, мЗв					
Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
5,4	4,9	2,5		2,2	0,5

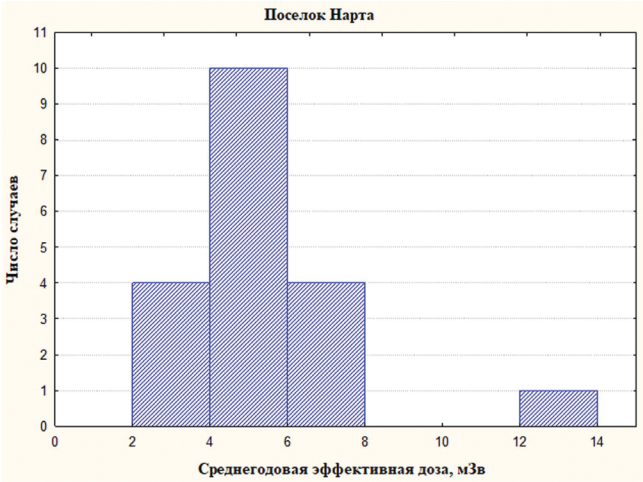


Рис. 7. Распределение индивидуальных годовых эффективных доз по домам поселка Нарта

Fig. 7. Distribution of individual annual effective doses to the houses of the village of Narta

Заключение

Обследование, проведенное в 2023-2024 гг., показало, что радиационная обстановка на территории поселка Нарта (ближайшего населенного пункта к шахте «Степная») не отличается от таковой на территории села Ульдючины (населенного пункта, принятого в качестве фонового):

– среднее значение МАЭД составляет на территории поселка 0,10±0,01 мкЗв/ч и в помещениях 0,10±0,02 мкЗв/ч, а в селе Ульдючины 0,10±0,01 и 0,12±0,01 мкЗв/ч на территории и в помещениях соответственно;
– средние значения УА природных радионуклидов в обоих населенных пунктах значимо не отличаются;
– среднее значение $A_{эфф.}$ в грунте дорог поселка Нарта составило 190±30 Бк/кг, что не отличается от среднего значения в селе Ульдючины – 200±30 Бк/кг.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что почвы поселка Нарта не загрязнены грунтом с площадки шахты, а остаточное загрязнение территории радионуклидами от выбросов шахты при ее эксплуатации в настоящее время достоверно не определяется.

Среднегодовые значения ОА радона в жилых помещениях поселка Нарта находятся в диапазоне от 27 до 330 Бк/м^3 (среднее значение 120 Бк/м^3, медиана 97 Бк/м^3).

С учетом коэффициента равновесия радона и его дочерних радионуклидов, который по результатам кратковременных измерений был принят равным 0,5, среднегодовые значения ЭРОА радона в жилых и служебных помещениях поселка не превышают 170 Бк/м^3. Причем в большинстве домов, где проведены измерения, значения ЭРОА радона менее 100 Бк/м^3.

Индивидуальные годовые дозы облучения населения поселка Нарта от всех природных радиационных источников ионизирующего излучения находятся в диапазоне 2,5–13 мЗв (среднее значение 5,4 мЗв, медиана 4,9 мЗв). Это несколько выше, чем в среднем по Калмыкии (3,4 мЗв), за счет дозы от ингаляционного поступления радона и его дочерних радионуклидов при нахождении в помещениях.

В соответствии с ОСПОРБ-99/2010 облучение населения поселка является повышенным.

Так как значения МАЭД в помещениях поселка Нарта практически не отличаются от таковых на территории, строительные материалы не являются значимой причиной высоких уровней радона в помещениях. Радон в помещения поступает в основном через пол в результате эксгаляции с поверхности земли и транспорта с грунтовым воздухом из подстилающих пород под домами вследствие конвекции из-за разности давлений [5]. Отсутствие проветриваемых подвальных помещений под домами усиливает эти процессы.

Для снижения ОА радона населению поселка рекомендовано проводить регулярное проветривание помещений.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУЗ ЦГиЭ № 101 ФМБА России, администрации и жителям поселка Нарта за содействие в выполнении исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. URL: https://koka-lermont.livejournal.com/2820131.html. Кольцовская экспедиция. (Дата обращения: 22.04.24).
2. Пятов Е.А. Стране был нужен уран. История геологоразведочных работ на уран в СССР / Под ред. Г.А.Машковцева. М.: ВИМС, 2005. 246 с.
3. Население поселка Нарта Приютненского района Республики Калмыкия. Электронный ресурс: https://bdex.ru/naselenie/respublika-kalmykiya/n/priutnenskiy/narta/.
4. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2019 году: Ежегодник. Обнинск, 2020. 339 с.
5. Окерблум Г., Герман О., Стамат И.П., Сёдерман А.-Л., Венков В.А. Радон в жилых зданиях Республики Калмыкия. Результаты национальной программы исследований за 2006-2007 гг.: Отчет / Пер. с англ. СПб.: ФГУН НИИРГ, 2009. 46 с. ISSN: 2000-0456. Электронный ресурс: www.stralsakerhetsmyndigheten.se
6. Радиационная обстановка на территории Российской Федерации в 2022 году: Справочник. СПб., 2023 г. 66 с.

REFERENCES

1. URL: https://koka-lermont.livejournal.com/2820131.html. Koltsov's Expedition (accessed date: April 22, 2024) (In Russ.).
2. Pyatov EA. *Strane Byl Nuzhen Uran. Istoriya Geologorazvedochnykh Rabot na Uran v SSSR* =The Country Needed Uranium. History of Geological Exploration for Uranium in the USSR. Ed. G.A.Mashkovtsev. Moscow Publ., 2005. 246 p. (In Russ.).
3. *Naseleniye Poselka Narta Priyutnenskogo Rayona Respubliki Kalmykiya* = Population of the Village of Narta, Priyutnensky District, Republic of Kalmykia. URL: https://bdex.ru/naselenie/respublika-kalmykiya/n/priutnenskiy/narta/ (accessed date: April 22, 2024) (In Russ.).
4. *Radiatsionnaya Obstanovka na Territorii Rossii i Sopredel'nykh Gosudarstv v 2019 godu* = Radiation Situation in Russia and Neighboring Countries in 2019. Yearbook. Obninsk Publ., 2020. 339 p. (In Russ.).
5. Åkerblom G., German O., Stamat I., Soderman Ann-Louis, Venkov V. *Radon v Zhilykh Zdaniyakh Respubliki Kalmykiya. Rezul'taty Natsional'noy Programmy Issledovaniy za 2006-2007 gg.* = Radon in Residential Buildings of the Republic of Kalmykia. Results from the National Radon Survey 2006-2007. Report. St. Petersburg Publ., 2009. 46 p. (In Russ.). ISSN 2000-0456. URL: www.stralsakerhetsmyndigheten.se
6. *Radiatsionnaya Obstanovka na Territorii Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu. Spravochnik* = Radiation Situation on the Territory of the Russian Federation in 2022. Handbook. St. Petersburg Publ., 2023. 66 p. (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., с.н.с. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Бельских Ю.С., н.с. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Исаев Д.В., с.н.с. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Шандала Н.К., заместитель генерального директора, д.м.н. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Дороньева Т.А., н.с. – проведение измерений проб, статистическая обработка данных; Кроткова Ю.В., м.н.с. – проведение измерений проб, статистическая обработка данных; Семенова М.П., с.н.с. – анализ литературного материала, редактирование текста, Шитова А.А., м.н.с. – проведение измерений проб, статистическая обработка данных; Филонова А.А. с.н.с. – проведение измерений проб, статистическая обработка данных; Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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., Senior Researcher – data collection and processing, writing the text; Belskikh Iu.S., Researcher – data collection and processing, writing the text; Isaev D.V., Senior Researcher – data collection and processing, writing the text; Shandala N.K., Deputy General Director, Dr. Sci. Med. – study conception and design, writing and editing the text; Doroneva T.A., Researcher – sample measurements, statistical data processing; Krotkova Iu.V., Junior Researcher – sample measurements, statistical data processing; Semenova M.P., Senior Researcher – literary material analysis, editing the text; Shitova A.A., Junior Researcher – sample measurements, statistical data processing; Filonova A.A., Senior Researcher – sample measurements, statistical data processing All authors are responsible for approval of the final version of the article and integrity of all parts of the article.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-42-52

В.В. Востротин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАЙЕСОВСКОГО ПОДХОДА ДЛЯ СЛУЧАЯ ОСТРОЙ ИНГАЛЯЦИИ ПРОМЫШЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ Pu-239

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск

Контактное лицо: Вадим Владимирович Востротин, e-mail: vostrotin@subi.su

РЕФЕРАТ

Введение: Байесовский подход нашёл широкое применение для задач оценки доз внутреннего облучения человека при различных сценариях поступления радионуклидов. В Южно-Уральском институте биофизики накоплен значительный опыт использования байесовского подхода для оценок ожидаемых эффективных доз внутреннего облучения для текущего индивидуального дозиметрического контроля при поступлении различными путями радионуклидов в организм работника. Приписывание типа соединений "промежуточные" или "медленные" по классификации НРБ-99/2009 при остром ингаляционном поступлении промышленных соединений Pu-239 смещает оценки доз на легкие, что приводит к необходимости разработки новой методики.
Цель: Разработка методики выполнения расчетов с применением байесовского подхода для случая острого ингаляционного поступления промышленных соединений Pu-239 в организм человека и её тестирование на искусственных случаях.
Материал и методы: Представлена методика интерпретации серий результатов измерений активности Pu-239 в суточной моче и/или суточном кале для оценки распределения величины поступления, двух ключевых параметров биокинетической модели Публикации 66 МКРЗ (доля быстрой абсорбции f_r и скорость медленной абсорбции в кровь s_s), а также годовых взвешенных эквивалентных доз на легкие. Методика позволяет использовать априорную информацию об искомых параметрах и корректно обрабатывать результаты измерения ниже предела обнаружения.
Результаты: Создана программа jDose, реализующая методику за ~20 мин на современном офисном компьютере. Программа была протестирована на искусственных случаях с 10 измерениями активности Pu-239 в суточной моче и 10 в суточном кале в течение первых 10 суток с момента острого ингаляционного поступления при АМАД=1 мкм. Тестирование показало воспроизводимость заданных «истинных» величин параметров в диапазоне (среднее ± 2 стандартных отклонения) при увеличении доли недостоверных результатов измерений. Наибольшее влияние увеличение доли недостоверных результатов измерения оказывало на оценку коэффициента вариации параметра скорости медленной абсорбции в кровь s_s.

Ключевые слова: *плутоний, ингаляционное поступление, внутреннее облучение, байесовский подход*

Для цитирования: Востротин В.В. Использование байесовского подхода для случая острой ингаляции промышленных соединений Pu-239 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 42–52. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-42-52

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-42-52

V.V. Vostrotin

Using the Bayesian Approach for the Case of Acute Inhalation of Pu-239 Industrial Compounds

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: V.V. Vostrotin, e-mail: vostrotin@subi.su

ABSTRACT

Introduction: The Bayesian approach has found wide application for the tasks of estimating doses of internal exposure under various intake scenarios. The South Ural Institute of Biophysics has accumulated considerable experience in using the Bayesian approach to estimate the expected effective doses of internal exposure for current individual dosimetry control when radionuclides intake into body by various ways. Attributing the type of compounds Moderate or Slow according to the NRB-99/2009 classification for acute inhalation of industrial Pu-239 compounds bias dose estimates to the lungs, which leads to the need to develop a new methodology.
Purpose: The development of a calculation methodology using the Bayesian approach for the case of acute inhalation of industrial Pu-239 compounds into the human body and its testing in artificial cases.
Material and methods: A technique is presented for interpreting a series of measurement results of Pu-239 activity in daily urine and/or daily feces to assess the distribution of intake, two key parameters of the biokinetic model of ICRP Publication 66 (the proportion of rapid absorption f_r and the rate of slow absorption into the blood s_s), as well as annual weighted equivalent doses to the lungs. The technique allows using a prior information about the estimated parameters and correctly processing measurement results below the detection limit.
Results: A jDose program has been created that implements the technique in ~ 20 minutes on a modern office computer. The program was tested on artificial cases with 10 measurements of Pu-239 activity in daily urine and 10 in daily feces during the first 10 days after acute inhalation intake at AMAD = 1 μm. Testing showed reproducibility of the set «true» parameter values in the range (average ± 2 standard deviations) with an increase in the proportion of unreliable measurement results. The increase in the proportion of unreliable measurement results had the greatest impact on the estimation of the coefficient of variation of the slow absorption rate parameter into the blood s_s.

Keywords: *plutonium, inhalation intake, internal exposure, Bayesian approach*

For citation: Vostrotin VV. Using the Bayesian Approach for the Case of Acute Inhalation of Pu-239 Industrial Compounds. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):42–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-42-52

Введение

Несмотря на принимаемые службами и отделами радиационной безопасности предприятий атомной промышленности меры, в XXI веке как в Российской Федерации, так и за рубежом до сих пор фиксируются инцидентные случаи, связанные с острыми поступлениями радионуклидов в организм работников с последующим внутренним облучением их органов и тканей [1–6]. В таких случаях, согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.065–2014 «Дозиметрический контроль профессионального внутреннего облучения. Общие требования» [7], должен быть организован специальный индивидуальный дозиметрический контроль (ИДК), основанный на интерпретации результатов измерений активности радионуклидов в биологических пробах и/или органах основного депонирования. Результатом специального ИДК являются оценки доз внутреннего облучения, которые необходимо с учётом их неопределённостей затем сравнить с предельными значениями доз из НРБ-99/2009 [8] для принятия управленческих (медицинских и административных) решений.

В лаборатории № 6 отдела радиационной безопасности и дозиметрии (ОРБиД) ЮУрИБФ в период с 2011 по 2023 гг. был накоплен значительный опыт использования байесовского подхода для оценок ожидаемых эффективных доз (ОЭД) внутреннего облучения для текущего индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) при поступлении различными путями радионуклидов в организм работника [9–12]. Была разработана методика выполнения расчетов (МВР) в виде методических указаний по методам контроля [13] и создана дозиметрическая система iDose 2, позволяющая вести базу данных результатов измерений и оценок ОЭД с неопределенностями. Одним из достоинств системы iDose 2 являлась возможность обработки недостоверных результатов измерений, не превышающих предел обнаружения соответствующей методики измерения активности радионуклида, без замены на какое-либо значение (ноль, половина предела обнаружения, предел обнаружения или другое). На способ ИДК с помощью дозиметрической системы iDose 2 был получен патент RU 2650075 C2 [14]. Байесовский подход для задач внутренней дозиметрии также широко используется за рубежом [15–20] .

В практике специального ИДК внутреннего облучения, проводимого специалистами лаборатории № 3 ОРБиД ЮУрИБФ для работников ФГУП «ПО «Маяк» при контакте с промышленными соединениями актинидов, основными путями поступления в организм являются: 1) перкутанное поступление через повреждённые кожные поверхности, 2) ингаляционное поступление через дыхательный тракт. Всего в период с 1955 по 2023 гг. зарегистрирован 181 случай с подтверждённым поступлением актинидов [6].

При ингаляционном поступлении промышленных соединений Pu-239, являющимся наиболее опасным из всех рассматриваемых актинидов, не всегда известен их тип соединений "промежуточные" или "медленные" по классификации НРБ-99/2009. Так как приписывание типа соединений приводит к смещению оценок поглощённых и/или эквивалентных доз на лёгкие, то возникла необходимость, с учетом накопленного опыта, применения байесовского подхода для случаев острых ингаляционных поступлений промышленных соединений Pu-239 с использованием серий результатов измерений активности радионуклидов в суточной моче (СМ) и/или суточном кале (СК) для определения не только величины поступления, но и для оценки ключевых параметров абсорбции из дыхательного тракта в кровь.

Целью данной работы являлась разработка методики расчетов указанных величин с применением байесовского подхода для случая острого ингаляционного поступления промышленных соединений Pu-239 в организм человека и её тестирование на искусственных случаях.

Материал и методы

Разработанная методика выполнения расчета (МВР) была основана на восстановлении величины ингаляционного поступления Pu-239 в организм работника I, фракции быстрой абсорбции из дыхательного тракта в кровь f_r, скорости медленной абсорбции из дыхательного тракта в кровь s_s по модели Публикации 66 МКРЗ [21] и относительных погрешностей модели выведения с мочой и калом ε_{ur}, ε_{fe} по результатам серии измерений его активности в СМ и/или СК. Совокупность искомых параметров являлась вектором $\mathbf{a} = \{I, f_r, s_s, \varepsilon_{ur}, \varepsilon_{fe}\}$. Годовые взвешенные эквивалентные дозы на легкие рассчитывались за 50 лет с момента поступления и являлись функциями трех искомых параметров: $g_1(I, f_r, s_s)$, $g_2(I, f_r, s_s)$ … $g_{50}(I, f_r, s_s)$. Началом отсчёта времени, измеряемого в сутках, являлась дата острого ингаляционного поступления.

Упрощенная структурная схема комбинированной биокинетической модели транспорта Pu-239 в организме человека при остром ингаляционном поступлении представлена на рис. 1. Численные значения параметров начального отложения аэрозолей в дыхательном тракте при АМАД=1 мкм, параметров механического клиренса в направлении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также дозиметрическая модель легких для стандартного работника приведены в Публикации 66 МКРЗ. Численные значения параметров транспорта Pu-239 в системном пуле, включающем в себя и модель ЖКТ Публикации 30 МКРЗ (Часть 1) [22], а также параметров выведения с мочой и калом, приведены в Публикации 67 МКРЗ [23]. Для расчетов активностей Pu-239 в 50 компартментах и количества радиоактивных распадов в тканях-источниках использовалось разложение матрицы на собственные значения и поиск собственных векторов, соответствующих начальным условиям системы дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами.

Ядром МВР является функция правдоподобия, являющаяся плотностью вероятности совместного распределения искомых параметров $\mathbf{a} = \{I, f_r, s_s, \varepsilon_{ur}, \varepsilon_{fe}\}$ при заданных результатах измерений активности Pu-239 в СМ и/или СК. Предполагая независимость результатов измерения, функция правдоподобия искомых параметров $L(\mathbf{a}|\mathbf{Data})$ равна:

$$L(\mathbf{a}|\mathbf{Data}) = \prod_{j=1}^{n_{ur}} P(Data_{ur,j}|\mathbf{a}) \times \prod_{j=1}^{n_{fe}} P(Data_{fe,j}|\mathbf{a}), \qquad (1)$$

где n_{ur} – количество результатов измерений активности Pu-239 в наборе СМ; $Data_{ur,j}$ – результат j-го измерения активности Pu-239 в наборе СМ с привязкой ко времени окончания сбора $t_{ur,j}$; $P(Data_{ur,j}|\mathbf{a})$ – плотность вероятности или вероятность наблюдения j-го результата измерения активности Pu-239 в СМ при заданном наборе искомых параметров $\mathbf{a}$; n_{fe} – количество результатов измерений активности Pu-239 в наборе СК; $Data_{fe,j}$ – результат j-го измерения активности Pu-239 в наборе СК с привязкой ко времени окончания сбора $t_{fe,j}$; $P(Data_{fe,j}|\mathbf{a})$ – плотность вероятности или вероятность наблюдения j-го результата измерения активности Pu-239 в СК при заданном наборе искомых параметров $\mathbf{a}$.

В зависимости от выбранного закона плотности распределения результата измерения активности Pu-239 в j-ой СМ $y_{ur,j}$ с относительной стандартной неопределенностью $\delta_{ur,j}$,а также факта превышения предела обнаружения соответствующей методики измерения, возможны различные варианты $P(Data_{ur,j}|\,\mathbf{a})$, представленные в табл. 1. Значение f_{ur} $(f_r, s_s, t_{ur,j})$ рассчитывалось через функцию выведения Pu-239 с мочой за промежуток времени $(t_{ur,j} - 1; t_{ur,j})$ при заданных параметрах f_r и s_s. Варианты $P(Data_{fe,j}|\,\mathbf{a})$ идентичны $P(Data_{ur,j}|\,\mathbf{a})$ из табл. 1 после замены индекса ur на индекс fe. Допускается использование только одного закона распределения для каждого из двух наборов данных СМ и СК (например – нормальный для СМ, логнормальный для СК).

Апостериорная плотность вероятности параметров $\mathbf{a} = \{I, f_r, s_s, \varepsilon_{ur}, \varepsilon_{fe}\}$, обозначаемая как $\pi(\mathbf{a})$, пропорциональна произведению функции правдоподобия искомых параметров и их априорной плотности распределения $p(\mathbf{a})$:

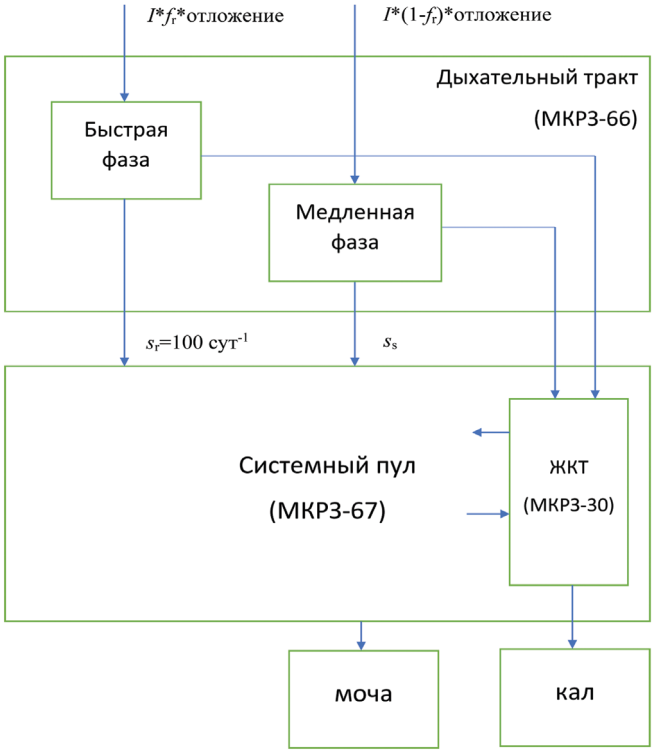


Рис. 1. Упрощенная структурная схема комбинированной биокинетической модели поведения Pu-239 в организме человека при остром ингаляционном поступлении

Fig. 1. An abbreviated block diagram of the combined biokinetic behavior model of Pu-239 in the human body during acute inhalation intake

$$\begin{cases} \pi(\mathbf{a}) = p(\mathbf{a}|\mathbf{Data}) = \dfrac{L(\mathbf{a}|\mathbf{Data}) \times p(\mathbf{a})}{\int L(\mathbf{a}|\mathbf{Data}) \times p(\mathbf{a})}\ , \\ \pi(\mathbf{a}) \propto L(\mathbf{a}|\mathbf{Data}) \times p(\mathbf{a}) \end{cases} \qquad (2)$$

где $\propto$ – знак пропорциональности с точностью до постоянного коэффициента.

Таблица 1

Варианты плотности вероятности или вероятности $P\,(Data_{ur,j}\,|\,\mathbf{a})$

Variants of probability density or probability $P\,(Data_{ur,j}\,|\,\mathbf{a})$

Закон распределения	Соотношение с пределом обнаружения	$P(Data_{ur,j}\|\mathbf{a})$ или $P(Data_{fe,j}\|\mathbf{a})$ (см. примечание в тексте)
Нормальный	$y_{ur,j} > y^{\#}_{ur,j}$ (плотность вероятности)	$\dfrac{1}{\sqrt{2\pi\left(\delta^2_{ur,j} \times y^2_{ur,j} + \varepsilon^2_{ur} \times I^2 \times f^2_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j})\right)}} \times exp\left(-\dfrac{\left(y_{ur,j} - I \times f_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j})\right)^2}{2\left(\delta^2_{ur,j} \times y^2_{ur,j} + \varepsilon^2_{ur} \times I^2 \times f^2_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j})\right)}\right)$
	$y_{ur,j} \le y^{\#}_{ur,j}$ (вероятность)	$\dfrac{1}{2} erfc\left(\dfrac{I \times f_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j}) - y^{\#}_{ur,j}}{\sqrt{2}\varepsilon_{ur} \times I \times f_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j})}\right)$
Логнормальный	$y_{ur,j} > y^{\#}_{ur,j}$ (плотность вероятности)	$\dfrac{1}{y_{ur,j}\sqrt{2\pi(\delta^2_{ur,j} + \varepsilon^2_{ur})}} \times exp\left(-\dfrac{\left(ln(y_{ur,j}) - ln\left(I \times f_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j})\right)\right)^2}{2(\delta^2_{ur,j} + \varepsilon^2_{ur})}\right)$
	$y_{ur,j} \le y^{\#}_{ur,j}$ (вероятность)	$\dfrac{1}{2} erfc\left(\dfrac{ln\left(I \times f_{ur}(f_r, s_s, t_{ur,j})\right) - ln(y^{\#}_{ur,j})}{\sqrt{2}\varepsilon_{ur}}\right)$

Примечание: *erfc*( ) – дополнительная функция ошибки (специальная функция)

Апостериорная плотность вероятности является плотностью вероятности наблюдения вектора искомых параметров a при заданных результатах измерений **Data**. Постоянный коэффициент $(\int L(\mathbf{a}|\mathbf{Data}) \times p(\mathbf{a}))^{-1}$ не зависит от численного значения составляющих вектора **a** и служит для удовлетворения условию нормировки $\int \pi(\mathbf{a}) d\mathbf{a} = 1$. Предполагается, что все искомые параметры являются независимыми случайными величинами. Поэтому априорная плотность совместного распределения данных параметров равна произведению априорных плотностей распределения вероятности каждого параметра:

$$p(\mathbf{a}) = p(I)\, p(f_r)\, p(s_s)\, p(\varepsilon_{ur})\, p(\varepsilon_{fe}) \qquad (3)$$

По умолчанию используются следующие неинформативные априорные равномерные распределения, гарантирующие неотрицательность искомых параметров и непревышение параметром f_r единичного значения:

$$\begin{cases} I \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 10^6),\ \text{Бк} \\ f_r \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 1) \\ s_s \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 0{,}1),\ \text{сут}^{-1} \\ \varepsilon_{ur} \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 2) \\ \varepsilon_{fe} \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 2) \end{cases} \qquad (4)$$

Допускается использование других априорных распределений, полученных на основе дополнительной информации. Оценки годовых эквивалентных доз на легкие наиболее чувствительны к выбору априорного распределения параметра s_s. Для параметров ε_{ur} и ε_{fe} могут быть использованы информативные распределения, отражающие биологическую вариабельность активности Pu-239 в СМ и СК соответственно, для совокупности работников наблюдаемой когорты (например – в виде логнормального распределения).

Для аппроксимации искомого распределения $\pi(\mathbf{a})$ используется генерация статистических испытаний (ГСИ) по методу Метрополиса–Гастингса [24] с построением 4 независимых цепей Маркова (метод MCMC), с адаптацией кандидатных распределений по каждому параметру и контролем сходимости по среднему значению между цепями (R-test Gelman-Rubin-Brooks [25, 26]). В качестве кандидатного распределения применялось несимметричное логнормальное распределение с начальным значением стандартного геометрического отклонения $\sigma_g = 1{,}3$. Начальные значения искомых параметров a_0 выбирались из априорных распределений. Для построения цепи Маркова последовательно вычислялся k-ый кандидат из логнормального распределения каждого искомого параметра, переход в который происходил с вероятностью, определяемой соотношением ненормированных апостериорных распределений и самих значений:

$$\begin{cases} a_k \sim LogNorm\ (\mu = \ln(a_{k-1}),\ \sigma = \ln(\sigma_g)) \\ P\,(a_k \leftarrow a_{k-1}) = \min\left(1, \dfrac{\pi\,(\ldots, a_k, \ldots)}{\pi\,(\ldots, a_{k-1}, \ldots)} \times \dfrac{a_{k-1}}{a_k}\right) \end{cases} \qquad (5)$$

Первые 1000 СИ (так называемые burn-in samples) использовались для настройки цепей Маркова по искомым параметрам **a**, состояния которых должны переместиться в область решения задачи с параллельной адаптацией σ_g кандидатных распределений. Стандартное геометрическое отклонение кандидатного распределения каждого параметра в каждой независимой цепи Маркова в диапазоне СИ = 201…1000 изменялось каждые 10 СИ таким образом, чтобы доля принятых СИ (acceptance rate, AR) находилась между 40 и 60 %, при этом степень адаптации уменьшалась с увеличением количества СИ:

$$\begin{cases} \ln \sigma_g \leftarrow \ln \sigma_g \Big/ \left(1 + \dfrac{10}{k - 200}\right) \text{ при } AR < 40\ \% \\ \ln \sigma_g \leftarrow \ln \sigma_g \times \left(1 + \dfrac{10}{k - 200}\right) \text{ при } AR > 60\ \% \end{cases} \qquad (6)$$

Последующие не менее 9000 СИ использовались для аппроксимации $\pi(\mathbf{a})$ уже без адаптации σ_g кандидатного распределения. При достижении сходимости по среднему значению ($R < R_{крит}$ при $R_{крит} = 1{,}005$) СИ 4 независимых цепей Маркова объединялись в одну выборку, по которой рассчитывались среднее значение, стандартные отклонение и коэффициенты вариации искомых параметров. Для годовых эквивалентных доз дополнительно рассчитывались медиана, квантили 5 и 95 %.

В 2023 г. был разработан проект методики выполнения расчётов (МВР) величины поступления, ключевых параметров биокинетической модели и годовых взвешенных эквивалентных доз на лёгкие при ингаляционном поступлении промышленных соединений Pu-239 в организм человека [27]. МВР была создана в виде проекта МУК, получивших положительные отзывы из пяти организаций ФМБА. Для реализации МВР была разработана компьютерная программа jDose в виде: 1) скрипта в пакете R версии 4.0.3 «Taking Off Again» и 2) дублирующего данный скрипт исходного кода C++ в среде Borland C++ Builder [28].

Результаты и обсуждение

Для тестирования МВР было создано несколько искусственных случаев с одним и тем же заданным набором «истинных» значений параметров I = 100 Бк; $f_r = 0{,}01$; $s_s = 10^{-3}$ сут$^{-1}$; $\varepsilon_{ur} = 0{,}1$; $\varepsilon_{fe} = 0{,}3$, 10 результатами измерений активности Pu-239 в СМ и СК в течение первых 10 сут после острого ингаляционного поступления и различным соотношением между числом достоверных и недостоверных результатов измерений. Для моделирования «истинных» активности значений Pu-239 в СМ и СК применялась комбинированная биокинетическая модель, представленная в разделе «Материалы и методы» при АМАД=1 мкм. Каждое «истинное» значение активности Pu-239 в СМ и СК искажалось биологической вариабельностью по логнормальному закону распределения, а затем по нормальному закону распределения с коэффициентом вариации 10 %:

$$\begin{aligned} &A \sim LogNorm\ (\mu = \ln(A_{true}),\ \sigma = \varepsilon_{ur} \text{ или } \varepsilon_{fe}) \\ &A_m \sim Norm\ (\mu = A,\ \sigma = 0{,}1\ A) \end{aligned} \qquad (7)$$

На завершающем этапе генерации для полученных искусственных результатов измерений A_m вводился предел обнаружения методики измерения, позволяющий регулировать количество недостоверных результатов измерения ниже предела обнаружения из набора {0, 3, 5, 7} без указания неопределённости самого результата измерения. Недостоверным результатам измерения, оказавшихся ниже предела обнаружения, при-

писывался тип LOD и присваивалось значение, равное этому пределу обнаружения. В дальнейшем в функции правдоподобия он интерпретировался как «ниже предела обнаружения» (см. табл. 1). Остальным достоверным результатам измерения, равным или превысившим предел обнаружения, приписывался тип Real и присваивалось значение стандартной относительной неопределённости, равной тем же 10 %, что и при исходной генерации. Таким образом были получены четыре конфигурации соотношения результатов измерений по достоверности: 10 Real 0 LOD, 7 Real 3 LOD, 5 Real 5 LOD и 3 Real 7 LOD. Для каждой из четырёх конфигураций было выполнено по три независимых генерации результатов измерений и проведен расчёт согласно разработанной МВР с помощью программы jDose. При сравнении модельных значений и полученных искусственных результатов измерений в функции правдоподобия использовался нормальный закон распределения. Использовались следующие априорные распределения искомых параметров:

$$\begin{cases} I \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 10^4),\ \text{Бк} \\ f_r \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 1) \\ s_s \sim Uniform\ (Min = 0,\ Max = 0{,}1),\ \text{сут}^{-1} \\ \varepsilon_{ur} \sim LogNorm\ (\mu = -1{,}2,\ \sigma = 0{,}6) \\ \varepsilon_{fe} \sim LogNorm\ (\mu = -0{,}7,\ \sigma = 0{,}7) \end{cases} \quad (8)$$

В табл. 2 и 3 представлены оценки искомых параметров для каждой из трёх генераций искусственных данных в 4 конфигурациях. Время расчётов в пакете R на компьютере с процессором Intel GOLD G5420T 3,2 GHz (без использования многопоточности, загрузка процессора 25 %) составляло ~23 мин для каждой генерации. В случае отсутствия необходимости расчёта годовых доз на лёгкие время сокращалось до ~8 мин.

На основании данных из табл. 2 и 3 можно сделать следующие выводы:

1. Внутри каждой из конфигураций 10 Real 0 LOD, 7 Real 3 LOD, 5 Real 5 LOD и 3 Real 7 LOD были получены сопоставимые результаты оценок исходных параметров для генераций № 1−3.
2. Между оценками средних значений параметров I и f_r наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r = -0{,}79$, $p = 2E{-}3$).
3. Для всех генераций № 1−3 искусственных данных во всех конфигурациях 10 Real 0 LOD, 7 Real 3 LOD, 5 Real 5 LOD и 3 Real 7 LOD «истинные» значения искомых параметров находились внутри соответствующих диапазонов Avg ± 2SD.
4. Неопределенность искомых параметров увеличивалась при увеличении количества недостоверных результатов измерений при переходе от конфигурации 10 Real 0 к конфигурации 3 Real 7 LOD.
5. Наибольшее влияние увеличение недостоверных результатов измерения оказывало на параметр скорости медленной абсорбции в кровь s_s. Коэффициент вариации данного параметра изменился от значения 18–24 % до значения 66–79 %, то есть увеличился в ~3,5 раза.

На рис. 2−4 в качестве иллюстрации представлены цепи Маркова (СИ=1001…10000) по искомым параметрам, полученные в результате работы программы jDose на искусственном случае в генерации № 1 при конфигурации 10 Real 0 LOD.

Таблица 2

Результаты оценок искомых параметров с использованием программы jDose на искусственных случаях, конфигурации 10 Real 0 LOD и 7 Real 3 LOD

The results of estimates of the searched parameters using the jDose program on artificial cases, configurations 10 Real 0 LOD and 7 Real 3 LOD

Искомый параметр	Характеристика	10 Real 0 LOD			7 Real 3 LOD		
		Номер генерации результатов измерений			Номер генерации результатов измерений		
		1	2	3	1	2	3
I, Бк	Avg	92,8	98,4	111	99,0	90,6	98,4
	SD	7,3	9,9	15	15,1	14,8	11,9
	CV, %	7,8	10,0	13,7	15,2	16,3	12,1
f_r, доля	Avg	1,11E−2	9,91E−3	8,56E−3	1,08E−2	1,42E−2	8,99E−3
	SD	1,7E−3	1,55E−3	1,93E−3	2,4E−3	3,2E−3	1,81E−3
	CV, %	15,3	15,7	22,5	22,5	22,5	20,2
s_s, сут$^{-1}$	Avg	1,02E−3	9,30E−4	9,78E−4	8,06E−4	7,27E−4	1,02E−3
	SD	1,9E−4	1,68E−4	2,35E−4	2,46E−4	2,67E−4	2,4E−4
	CV, %	18,8	18,0	24,0	30,6	36,7	23,2
ε_{ur}, доля	Avg	0,149	0,121	0,209	0,172	0,158	0,170
	SD	0,056	0,049	0,067	0,075	0,066	0,073
	CV, %	38,0	40,6	32,1	43,6	41,7	43,1
ε_{fe}, доля	Avg	0,223	0,294	0,443	0,456	0,471	0,337
	SD	0,077	0,100	0,143	0,187	0,196	0,140
	CV, %	34,6	34,0	32,3	40,9	41,7	41,5

Таблица 3

Результаты оценок искомых параметров с использованием программы jDose на искусственных случаях, конфигурации 5 Real 5 LOD и 3 Real 7 LOD

The results of estimates of the searched parameters using the jDose program on artificial cases, configurations 5 Real 5 LOD and 3 Real 7 LOD

Искомый параметр	Характеристика	5 Real 5 LOD			3 Real 7 LOD		
		Номер генерации результатов измерений			Номер генерации результатов измерений		
		1	2	3	1	2	3
I, Бк	Avg	80,3	98,3	98,2	90,1	89,4	77,6
	SD	13,6	17,7	13,3	19,2	21,9	15,3
	CV, %	17,0	18,0	13,6	21,2	24,4	19,7
f_r, доля	Avg	1,35E−2	1,18E−2	1,18E−2	1,08E−2	1,25E−2	1,36E−2
	SD	3,6E−3	3,4E−3	2,8E−4	4,0E−3	5,1E−3	4,7E−3
	CV, %	26,8	28,6	23,8	36,6	41,0	34,5
s_s, сут$^{-1}$	Avg	9,70E−4	6,74E−4	6,76E−4	1,16E−3	8,07E−4	8,80E−4
	SD	4,92E−4	3,90E−4	3,84E−4	7,7E−4	6,07E−4	6,98E−4
	CV, %	50,7	58,0	56,7	66,0	75,2	79,3
ε_{ur}, доля	Avg	0,167	0,212	0,234	0,192	0,212	0,215
	SD	0,079	0,085	0,095	0,100	0,105	0,105
	CV, %	47,2	40,1	40,4	51,8	49,5	49,0
ε_{fe}, доля	Avg	0,365	0,408	0,272	0,352	0,450	0,323
	SD	0,228	0,228	0,161	0,300	0,349	0,278
	CV, %	62,4	55,7	59,2	85,2	77,6	86,0

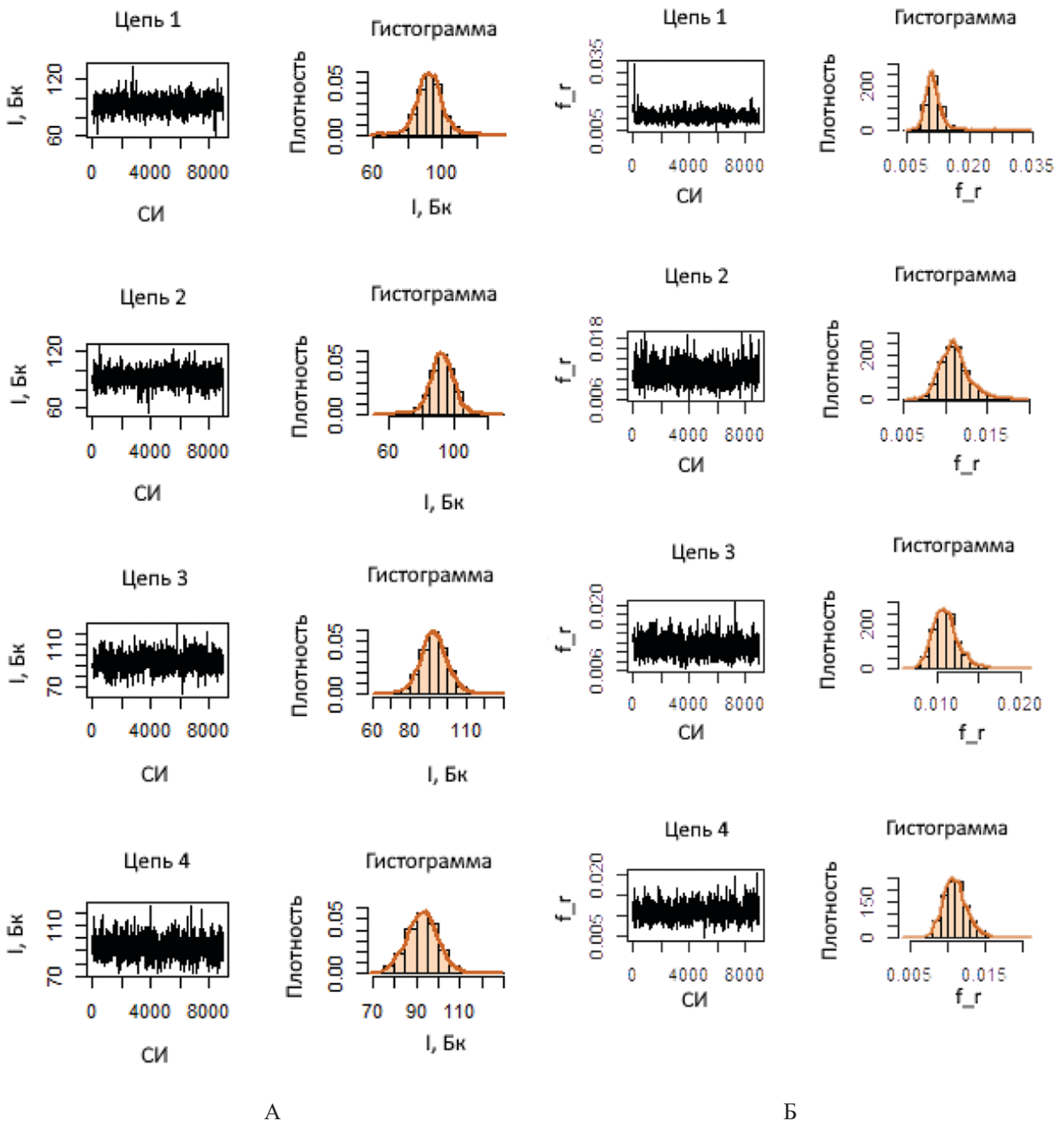


Рис. 2. Результат работы программы jDose, искусственные данные, генерация №1 в конфигурации 10 Real 0 LOD, Марковские цепи и распределения А – параметра *I*, Б – параметра f_r

Fig. 2. The result of the jDose program, artificial data, generation No. 1 in the 10 Real 0 LOD configuration, Markov chains and distributions of A – parameter *I*, Б – parameter f_r

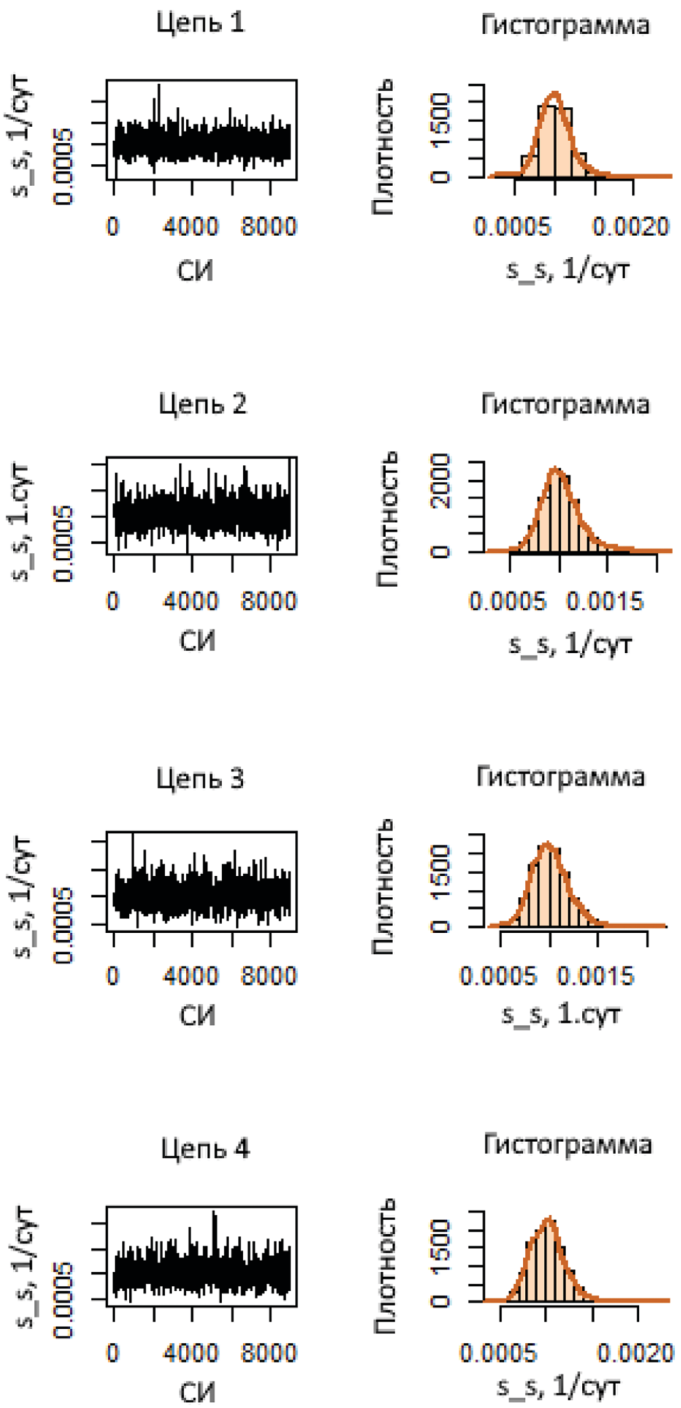


Рис. 3. Результат работы программы jDose, искусственные данные, генерация № 1 в конфигурации 10 Real 0 LOD, Марковские цепи и распределения параметра s_s

Fig. 3. The result of the jDose program, artificial data, generation No 1 in the 10 Real 0 LOD configuration, Markov chains and distributions of the s_s parameter

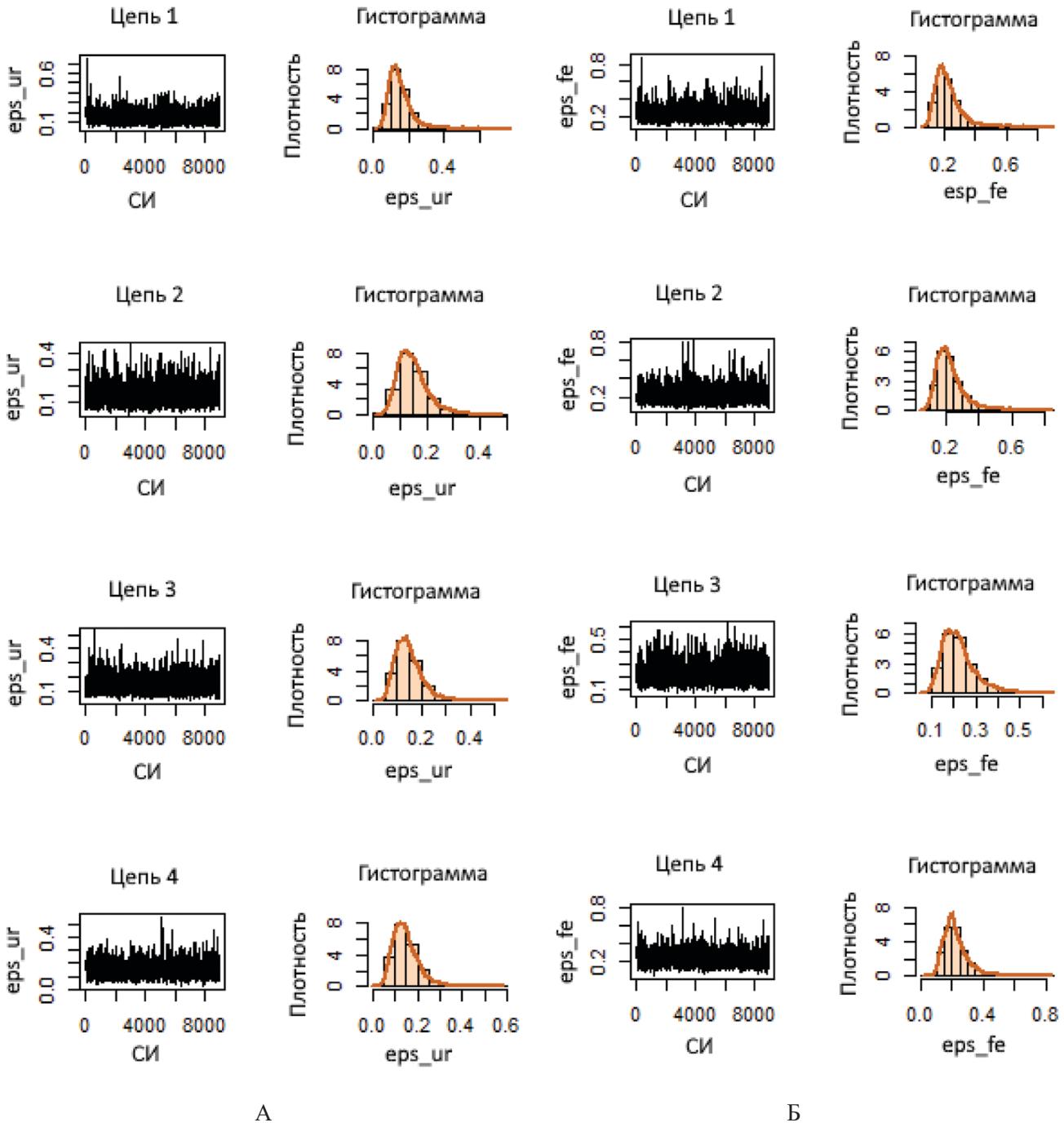


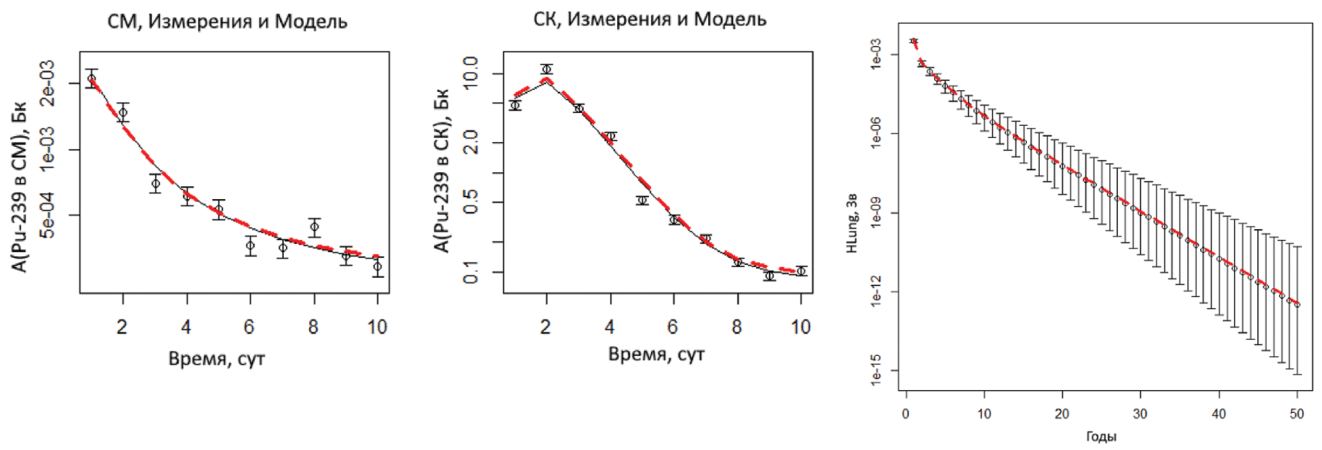
Рис. 4. Результат работы программы jDose, искусственные данные, генерация № 1 в конфигурации 10 Real 0 LOD, Марковские цепи и распределения А – параметра ε_{ur}, Б – параметра ε_{fe}

Fig. 4. The result of the jDose program, artificial data, generation No 1 in the 10 Real 0 LOD configuration, Markov chains and distributions of A – parameter ε_{ur}, Б – parameter ε_{fe}

На рис. 5 для этих же искусственных данных представлены результаты измерений активности Pu-239 в СМ и СК, годовые дозы на легкие в сравнении с модельными оценками. Из рис. 5 видно, что активность Pu-239 в СМ убывала с течением времени, а при изменении активности Pu-239 в СК наблюдался максимум на 2-е сут с момента острого ингаляционного поступления. Между модельными оценками и результатами измерений, как для СМ и СК, так и для годовых доз на легкие наблюдалась высокая степень согласованности. Неопределённость оценок годовых доз на легкие увеличивалась в логарифмической шкале с течением времени.

Для сравнения результата обработки исходных данных при ухудшении качества результатов измерений на рис. 6 представлены результаты работы программы jDose для генерации № 2 при конфигурации 3 Real 7 LOD.

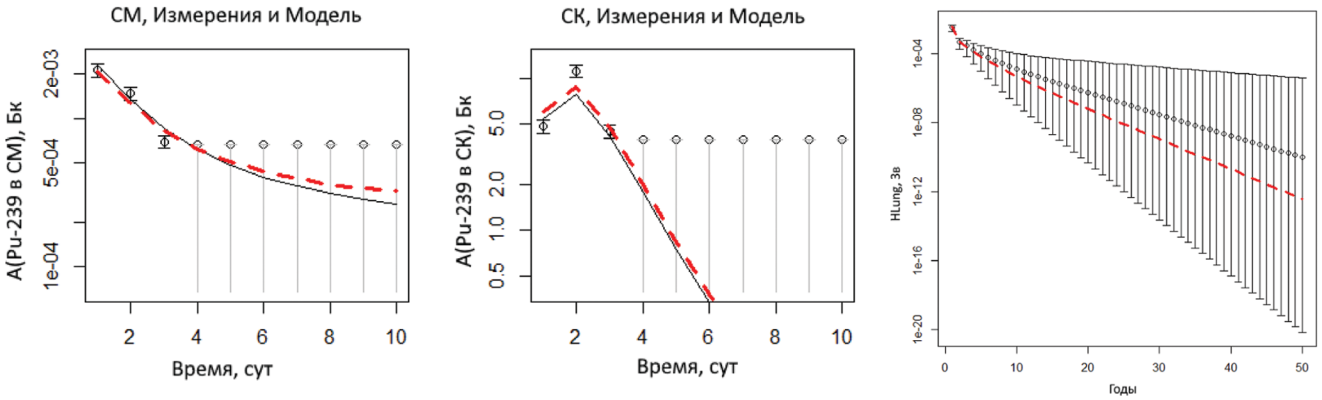
Визуальное сравнение рис. 5 и 6 свидетельствовало об увеличении неопределённости оценок годовых доз на лёгкие в логарифмической шкале при увеличении доли недостоверных результатов измерений. Наиболее вероятной причиной этого является значительное, в ~3,5 раза увеличение коэффициента вариации параметра s_s медленной абсорбции Pu-239 из дыхательного тракта



А Б

Рис. 5. Результат работы программы jDose, искусственные данные, генерация № 1 в конфигурации 10 Real 0 LOD, А − исходные данные и результат моделирования по средним значениям искомых параметров (черная линия), красная пунктирная линия – «истинные» значения; Б − оценки годовых взвешенных эквивалентных доз на легкие (медианы и правдоподобные интервалы 90 %), красная пунктирная линия – «истинные» значения

Fig. 5. The result of the jDose program, artificial data, generation No. 1 in the 10 Real 0 LOD configuration, A − initial data and model result based on the average values of the desired parameters (black line), red dotted line – "true" values; Б − estimates of annual weighted equivalent doses to lungs (medians and 90 % plausible intervals), the red dotted line is the "true" values



А Б

Рис. 6. Результат работы программы jDose, искусственные данные, генерация № 2 в конфигурации 3 Real 7 LOD, А − исходные данные и результат моделирования по средним значениям искомых параметров (черная линия), красная пунктирная линия – «истинные» значения; Б − оценки годовых взвешенных эквивалентных доз на легкие (медианы и правдоподобные интервалы 90 %), красная пунктирная линия – «истинные» значения

Fig. 6. The result of the jDose program, artificial data, generation No 2 in the 3 Real 7 LOD configuration, A − initial data and model result based on the average values of the desired parameters (black line), red dotted line – "true" values; Б − estimates of annual weighted equivalent doses to lungs (medians and 90 % plausible intervals), the red dotted line is the "true" values

при переходе от конфигурации 10 Real 0 LOD к конфигурации 3 Real 7 LOD.

Заключение

Накопленный опыт использования байесовского подхода для текущего ИДК внутреннего облучения в дозиметрической системе iDose 2 был успешно перенесён на случай специального ИДК, связанного с острым ингаляционным поступлением промышленных соединений Pu-239 в организм работника. Разработана методика, позволяющая по серии результатов измерений активности Pu-239 в СМ и/или СК оценивать распределения величины поступления, двух ключевых параметров (долю быстрой абсорбции и скорости медленной абсорбции в кровь), а также годовых взвешенных эквивалентных доз на легкие. При этом отпадает необходимость выбора одного из двух типов соединений плутония – "промежуточные" или "медленные". Методика позволяет корректно обрабатывать недостоверные результаты измерения ниже предела обнаружения и использовать априорную информацию об искомых параметрах. Создана программа jDose, реализующая данную методику за приемлемое время ~20 минут на современном офисном компьютере.

Методика была протестирована на искусственных случаях с 10 измерениями активности Pu-239 в СМ и 10 в СК в течение первых 10 сут с момента острого ингаляционного поступления при АМАД=1 мкм. При генерации искусственных случаев использовались заданные «истинные» значения искомых параметров, вводился уровень предела обнаружения, регулирующий соотношение достоверных и недостоверных результатов измерений. Для всех генераций искусственных данных во всех конфигурациях «истинные» значения искомых

параметров находились внутри соответствующих диапазонов (среднее ± 2 стандартных отклонения).

Наибольшее влияние увеличение количества недостоверных результатов измерения оказывало на относительную неопределённость параметра скорости медленной абсорбции в кровь s_s, коэффициент вариации которого увеличился в ~3,5 раза при переходе от 0 к 7 недостоверным результатам измерений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schadilov A.E., Belosokhov M.V., Levina E.S. A Case of Wound Intake of Plutonium Isotopes and 241am in a Human: Application and Improvement of the Ncrp Wound Model // Health Physics. 2010. V.99. No.4. P.560-567.
2. Молоканов А.А., Яценко В.Н., Кухта Б.А., Бурцев С.Л., Соколова Т.Н., Кононыкина Н.Н., Максимова Е.Ю., Яценко О.В. Расследование аварийного случая с нетипичным поступлением плутония и америция-241 в организм работника // Медицина катастроф. 2014. №1. С. 10-11.
3. Sugarman S.L., Findley W.M., Toohey R.E., Dainiak N. Rapid Response, Dose Assessment, and Clinical Management of a Plutonium-Contaminated Puncture Wound // Health Physics. 2018. V.115. No.1. P.57-64.
4. Молоканов А.А., Кухта Б.А., Галушкин Б.А. Расчет дозы внутреннего облучения и возможные варианты нормирования при раневом поступлении радионуклидов плутония // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.65, №6. С. 27-37.
5. Vostrotin V.V., Yanov A.Y., Finashov L.V. Assessment of The Committed Effective Dose Equivalent and its Uncertainty from Incidental Internal Tritium Exposure // Radiation Protection Dosimetry. 2022. ncac078.
6. Ефимов А.В., Соколова А.Б., Суслова К.Г. Основные итоги научно-практической деятельности Южно-Уральского института биофизики в области радиационной безопасности // Вопросы радиационной безопасности. 2023. Т.111, №3. С.4-15.
7. Кочетков О.А. Дозиметрический контроль профессионального внутреннего облучения. Общие требования: Методические указания МУ 2.6.1.065-2014. Утв. Федеральным медико-биологическим агентством 6 ноября 2014 г. М.: ФМБА России, 2014.
8. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотреднадзора, 2009.
9. Востротин В.В., Жданов А.Н., Ефимов А.В. Индивидуальный дозиметрический контроль (ИДК) внутреннего облучения профессиональных работников с помощью компьютерной программы «iDose 2» на основе Байесовского подхода // Вопросы радиационной безопасности. 2016. Т.2, №82. С.45-54.
10. Востротин В.В., Жданов А.Н., Ефимов А.В. Тестирование системы индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) внутреннего облучения профессиональных работников при ингаляционном поступлении нерастворимых соединений плутония с помощью компьютерной программы iDose 2 // Вопросы радиационной безопасности. 2016. Т.3, №83. С.78-83.
11. Востротин В.В., Жданов А.Н., Ефимов А.В. Апробация компьютерной программы iDose 2 применительно к задачам индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) внутреннего облучения персонала ФГУП ПО «МАЯК» при ингаляционном поступлении плутония // АНРИ. 2017. Т.4, №91. С.45-54.
12. Востротин В.В. Интеграция моделей Oir Мкрз в дозиметрическую систему idose 2 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68, №5. С.19-27.
13. Востротин В.В. Методические указания по методам контроля МУК 2.6.5.045-2016: Указания по методам контроля (МУК) для определения доз внутреннего облучения персонала при стандартных и специальных условиях. Методика выполнения расчётов. МУК 2.6.5.045-2016. Озерск: ЮУрИБФ, 2016.
14. Востротин В.В. и др. Патент RU 2650075 C2. Способ индивидуального дозиметрического контроля внутреннего облучения профессиональных работников с помощью компьютерной программы «iDose 2»; опубл. 2018.
15. Miller G., Inkret W.C., Little T.T., Martz H.F., Schillaci M.E. Bayesian Prior Probability Distributions for Internal Dosimetry // Radiation Protection Dosimetry. 2001. V.94. No.4. P.347-352.
16. Miller G., Martz H.F., Little T.T., Guilmette R. Bayesian Internal Dosimetry Calculations Using Markov Chain Monte Carlo // Radiation Protection Dosimetry. 2002. V.98. No.2. P.191-198.
17. Miller G., Martz H., Little T., Bertelli L. Bayesian Hypothesis Testing-Use in Interpretation of Measurements // Health Physics. 2008. V.94. No.3. P.248-254.
18. Puncher M., Birchall A. A Monte Carlo Method for Calculating Bayesian Uncertainties in Internal Dosimetry // Radiation Protection Dosimetry. 2008. V.132. No.1. P.1-12.
19. Puncher M., Birchall A., Bull R.K. A Method for Calculating Bayesian Uncertainties on Internal Doses Resulting from Complex Occupational Exposures // Radiation Protection Dosimetry. 2012. V.151. No.2. P. 224-236.
20. Poudel D., Miller G., Klumpp J.A., Bertelli L., Waters T.L. Bayesian Analysis of Plutonium Bioassay Data at Los Alamos National Laboratory // Health Physics. 2018. V.115. No.6. P.712-726.
21. ICRP Publication 66 Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP 66. Pergamon. Pergamon Press. 1994.
22. ICRP Publication 30 (Part 1) Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. 1979.
23. ICRP Publication 67 Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides. Part 2 Ingestion Dose Coefficients. Pergamon Press. 1993.
24. Hastings W.K. Monte Carlo Sampling Methods Using Markov Chains and their Applications // Biometrika. 1970. V.57. No.1. P.97-109.
25. Gelman A., Rubin D.B. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences // Statistical Science. 1992. V.7. No.4., P.457-472.
26. Brooks S.P., Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations // Journal of Computational and Graphical Statistics. 1998. V.7. No.4. P.434-455.
27. Востротин В.В., Введенский В.Э. Методические указания по методам контроля МУК 2.6.5.XXX-20XX: Методика выполнения расчета доз внутреннего облучения на основе байесовской статистики. НИР Контроль-22. Озерск: ЮУрИБФ, 2024.
28. Востротин В.В., Введенский В.Э. Программа jDose, реализующая метод выполнения расчета доз внутреннего облучения на основе Байесовской статистики. НИР Контроль-22. Озерск: ЮУрИБФ, 2023.

REFERENCES

1. Schadilov A.E., Belosokhov M.V., Levina E.S. A Case of Wound Intake of Plutonium Isotopes and 241am in a Human: Application and Improvement of the Ncrp Wound Model. Health Physics. 2010;4;99:560-567.
2. Molokanov A.A., Yatsenko V.N., Kukhta B.A., Burtsev S.L., Sokolova T.N., Kononykina N.N., Maksimova E.Yu., Yatsenko O.V. Investigation of Work Accident with Atypical Plutonium Intake. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2014;1:10-11 (In Russ.).
3. Sugarman S.L., Findley W.M., Toohey R.E., Dainiak N. Rapid Response, Dose Assessment, and Clinical Management of a Plutonium-contaminated Puncture Wound. Health Physics. 2018;1;115:57-64.

4. Molokanov A.A, Kukhta B.A., Galushkin B.A. Calculation of Internal Dose and Possible Limits for Intakes of Radionuclides in Case of Plutonium Wounds. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;6;65:27-37 (In Russ.).
5. Vostrotin V.V., Yanov A.Y., Finashov L.V. Assessment of The Committed Effective Dose Equivalent and Its Uncertainty from Incidental Internal Tritium Exposure. Radiation Protection Dosimetry. 2022. ncac078.
6. Efimov A.V., Sokolova A.B., Suslova K.G. Main Results of Scientific and Practical Activities of Southern Ural Biophysics Institute in the Field of Radiation Safety. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Issues of Radiation Safety. 2023;3;111:4-15 (In Russ.).
7. Kochetkov O.A. *Dozimetricheskiy Kontrol' Professional'nogo Vnutrennego Oblucheniya. Obshchiye Trebovaniya*= Dosimetric Control of Professional Internal Exposure. General Requirements. Methodological Guidelines MU 2.6.1.065-2014. Approved by the Federal Medical and Biological Agency on November 6, 2014. Moscow, FMBA of Russia Publ., 2014 (In Russ.).
8. *Normy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). Sanitary Rules and Regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrednadzor Publ., 2009 (In Russ.).
9. Vostrotin V.V., Zhdanov A.N., Efimov A.V. Individual Dosimetry Monitoring (IDC) of Internal Exposure of Professional Workers Using the Computer Program "iDose 2" Based on the Bayesian Approach. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Issues of Radiation Safety. 2016;2;82:45-54 (In Russ.).
10. Vostrotin V.V., Zhdanov A.N., Efimov A.V. Testing the System of Individual Dosimetry Monitoring (IDC) of Internal Exposure of Professional Workers during Inhalation Intake of Insoluble Plutonium Compounds Using the iDose 2 Computer Program. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Issues of Radiation Safety. 2016;3;83:78-83 (In Russ.).
11. Vostrotin V.V., Zhdanov A.N., Efimov A.V. Approbation of the iDose 2 Computer Program in Relation to the Tasks of Individual Dosimetry Control (IDK) of Internal Irradiation of Personnel of FSUE PO "MAYAK" during Inhalation of Plutonium. ANRI. 2017;4;91:45-54 (In Russ.).
12. Vostrotin V.V. Integration of Icrp Oir Models into the iDose 2 Dosimetry System. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;5;68:19-27 (In Russ.).
13. Vostrotin V.V. Guidelines on Control Methods MUK 2.6.5.045-2016. Instructions on Control Methods for Determining Internal Exposure Dose for Personnel under Standard and Special Conditions. Methodology for Performing Calculations. Ozersk Publ., 2016 (In Russ.).
14. Vostrotin V.V., et al. Patent RU 2650075 C2. A Method of Individual Dosimetric Control of Internal Irradiation of Professional Workers Using the Computer Program "Idose 2". Publ. 2018. (In Russ.).
15. Miller G., Inkret W.C., Little T.T., Martz H.F., Schillaci M.E. Bayesian Prior Probability Distributions for Internal Dosimetry. Radiation Protection Dosimetry. 2001;4;94:347-352.
16. Miller G., Martz H.F., Little T.T., Guilmette R. Bayesian Internal Dosimetry Calculations Using Markov Chain Monte Carlo. Radiation Protection Dosimetry. 2002;2;98:191-198.
17. Miller G., Martz H., Little T., Bertelli L. Bayesian Hypothesis Testing-Use in Interpretation of Measurements. Health Physics. 2008;3;94:248-254.
18. Puncher M., Birchall A. A Monte Carlo Method for Calculating Bayesian Uncertainties in Internal Dosimetry. Radiation Protection Dosimetry. 2008;1;132:1-12.
19. Puncher M., Birchall A., Bull R.K. A Method for Calculating Bayesian Uncertainties on Internal Doses Resulting from Complex Occupational Exposures. Radiation Protection Dosimetry. 2012;2;151:224-236.
20. Poudel D., Miller G., Klumpp J.A., Bertelli L., Waters T.L. Bayesian Analysis of Plutonium Bioassay Data at Los Alamos National Laboratory. Health Physics. 2018;6;115:712-726.
21. ICRP Publication 66 Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP 66. Pergamon. Pergamon Press Publ. 1994.
22. ICRP Publication 30 (Part 1) Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. 1979.
23. ICRP Publication 67 Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides. Part 2. Ingestion Dose Coefficients. Pergamon Press Publ. 1993.
24. Hastings W.K. Monte Carlo Sampling Methods using Markov Chains and their Applications. Biometrika. 1970;1;57:97-109.
25. Gelman A., Rubin D.B. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. Statistical Science.1992;4;7:457-472.
26. Brooks S.P., Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. Journal of Computational and Graphical Statistics. 1998;4;7:434-455.
27. Vostrotin V.V., Vvedenskiy V.E. Guidelines on Control Methods MUK 2.6.5.XXX-20XX. Methodology for Calculating Internal Radiation Doses Based on Bayesian Statistics. Scientific Research Works "Control-22". Ozersk Publ., 2024 (In Russ.).
28. Vostrotin V.V., Vvedenskiy V.E. The jDose PROGRAM, which Implements a Method for Calculating Internal Radiation Doses Based on Bayesian Statistics. Scientific Research Works "Control-22". Ozersk Publ., 2023 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИР «Совершенствование методов контроля и изучение особенностей формирования доз внутреннего облучения персонала ФГУП «ПО «Маяк» и населения прилегающих территорий», шифр «Контроль-22», финансируемой ФМБА России.

Участие авторов. Концептуальная разработка, создание скриптов R, математические расчёты выполнены одним автором.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

Conflict of interest. The author declares that there are no conflicts of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the research project « Improvement of control methods and study of the peculiarities of the formation of internal radiation doses for the personnel of Mayak PA and the population of adjacent territories», cipher «Control-22», funded by the FMBA of Russia.

Contribution. Conceptual development, creation of R scripts, mathematical calculations and their quality control were carried out by one author.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58

Е.А. Блинова[1, 2], А.В. Кореченкова[1], М.А. Янишевская[1], А.В. Аклеев[1, 2]

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

[1] Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск
[2] Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Е.А. Блинова, e-mail: blinova@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Эффективность процессов восстановления целостности ДНК после радиационного воздействия может зависить от наследственных вариаций генов репарации, обусловленные однонуклеотидным полиморфизмом. Нарушения или даже несостоятельность процессов восстановления запускают каскад реакций, приводящих к нестабильности генома и онкогенной трансформации клетки.
Цель: Исследование связи однонуклеотидного полиморфизма в генах, эксцизионной репарации нуклеотидов (*ERCC2* rs13181, *XPC* rs2228001), репарации АП сайтов (*APEX* rs1130409), гомологичной рекомбинации (*XRCC3* rs861539), репарации одноцепочечных разрывов ДНК (*XRCC1* rs25487) и репарации двухцепочечных разрывов ДНК (*PARP* rs1136410, *XRCC4* rs2075685) с риском развития злокачественных новообразований различных локализаций у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.
Материал и методы: Исследование проводилось у 861 чел., подвергшихся хроническому низкионтенсивному радиационному воздйествию, из которых 274 человека имели злокачественные нвообразования различной локализации и 587 чел. составили группу сравнения (облученные лица без ЗНО). Средняя накопленная доза облучения красного костного мозга (ККМ) в группе людей с ЗНО составила 561,65±25,31 мГр, и 543,14±36,06 мГр в группе сравнения. Генотипирование полиморфных локусов rs13181, rs2228001, rs1130409, rs861539, rs25487, rs1136410, rs2075685 проводили методом ПЦР «в реальном времени». Ассоциация полиморфных локусов с рисками развития ЗНО устанавливалась по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для оценки межгенных взаимодействий использовали метод снижения многофакторной размерности.
Результаты: Полиморфизм гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК rs25487 *(XRCC1)* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО как в объединенной группе обследованных лиц (ОШ=1,79 (1,12–2,87), p=0,01), так и в группе славян (ОШ = 2,26; 95 % ДИ 1,06-4,81; p=0,03). Полиморфизм гена участвующего в гомологичной рекомбинации rs861539 (*XRCC3*), в соответствии с рецессивной моделью ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО в объединенной группе (ОШ = 0,25 (0,15–0,41; p<0,00001), а также в группе славян (ОШ = 0,28 (0,13–0,60); p<0,0001) и в группе тюрков (ОШ = 0,22 (0,11–0,44; p<0,0001). Модель межфакторных взаимодействий позволила установить протективный эффект в отношении риск развития ЗНО у носителей полиморфных локусов rs861539 гена *XRCC3* и rs1130409 гена *APEX1* (p<0,001).

Ключевые слова: *хроническое облучение, однонуклеотидный полиморфизм, гены репарации, злокачественное новообразования*

Для цитирования: Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Янишевская М.А., Аклеев А.В. Влияние полиморфизма генов репарации на риск развития злокачественных новообразований после хронического радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 53–58. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58

E.A. Blinova[1, 2], A.V. Korechenkova[1], M.A. Yanishevskaya[1], A.V. Akleyev[1, 2]

Effect of Repair Gene Polymorphism on the Risk of Malignant Neoplasm Development after Chronic Radiation Exposure

[1] Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia
[2] Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: E.A. Blinova, e-mail: blinova@urcrm.ru

ABSTRACT

The efficiency of DNA integrity repair processes after radiation exposure may depend on hereditary variations of repair genes caused by single nucleotide polymorphisms. Disturbances or even failure of repair processes trigger a chain of reactions leading to genome instability and oncogenic transformation of the cell.
Purpose: To investigate the association of single nucleotide polymorphism in genes of nucleotide excision repair (*ERCC2* rs13181, *XPC* rs2228001), AP site repair (*APEX* rs1130409), homologous recombination (*XRCC3* rs861539), single-strand DNA break repair (*XRCC1* rs25487), and double-strand DNA break repair (*PARP* rs1136410, *XRCC4* rs2075685) with the risk of malignant neoplasm development of various localisations in chronically exposed persons.
Material and methods: The study was conducted in 861 individuals who were exposed to chronic low dose rate radiation. 274 people of which had malignant neoplasms (MN) of various localisations and 587 people made up the comparison group (exposed persons without MN). The mean accumulated dose to red bone marrow (RBM) in the group of people with MN was 561.65±25.31 mGy, while in the comparison group it was 543.14±36.06 mGy. Genotyping of polymorphic loci rs13181, rs2228001, rs1130409, rs861539, rs25487, rs1136410, and rs2075685 was performed by real-time PCR. The association of polymorphic loci with the risk of MN development was determined by the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95 % CI). A multifactor dimensionality reduction method was used to assess intergenic interactions.

Results: Single-stranded DNA break repair gene rs25487 (*XRCC1*) polymorphism in accordance with the dominant model is associated with an increased risk of MN development in the combined group of the examined persons (OR=1.79 (1.12–2.87), *p*=0.01). The polymorphism of the gene involved in homologous recombination rs861539 (*XRCC3*) in accordance with the recessive model is associated with a reduced risk of MN development both in the combined group of exposed persons (OR = 0.25 (0.15–0.41; *p*<0.00001), and separately in the group of the Slavs (OR = 0.28 (0.13–0.60); *p*<0.0001) and in the group of the Turks (OR = 0.22 (0.11–0.44; *p*<0.0001). The model of interfactorial interactions allowed us to establish a protective effect with respect to the risk of MN development in carriers of polymorphic loci rs861539 of *XRCC3* gene and rs1130409 of *APEX1* gene (*p*<0.001).

Keywords: *chronic radiation exposure, single nucleotide polymorphism, repair genes, malignant neoplasm*

For citation: Blinova EA, Korechenkova AV, Yanishevskaya MA, Akleyev AV. Effect of Repair Gene Polymorphism on the Risk of Malignant Neoplasm Development after Chronic Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):53–58. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58

Введение

Повреждения ДНК могут возникать как в результате нормальной метаболической деятельности клеток, так и вследствие воздействия экзогенных факторов окружающей среды. Например, в клетках ежедневно могут возникать порядка 70 тыс. повреждений ДНК, большинство из которых представляют собой однонитевые разрывы [1]. Восстановление повреждений ДНК определяется биохимическими и молекулярно-биологическими процессами, включающими в себя: распознавание повреждений ДНК, передачу сигналов, рекрутирование к месту повреждения специфических ферментов и белков с последующей активацией каскада биологических реакций [2].

Ионизирующее излучение вызывает повреждения различных типов, как прямым путем, так и косвенным. В случае прямого повреждения происходят разрывы химических связей, которые вызывают опасные кластерные повреждения и двухцепочечные разрывы ДНК. Косвенный механизм вследствие образования активных форм кислорода и других свободных радикалов обусловливает в основном повреждения оснований и сахаров, модификации гуанина с образованием 7,8-дигидро-8-оксо-2’ дизоксигуанозина (8-OH-dG), а также различные сшивки ДНК [3].

Современные достижения молекулярной биологии позволили расширить понимание биологических процессов, связанных с развитием патологий. Эти процессы включают в себя не только нарушения в аминокислотной последовательности белка, но и изменения в транскрипционной активности генов, репликации и экспрессии белков, эпигенетические модификации.

Во многом эффективность процессов восстановления целостности ДНК будет зависеть от наследственных вариаций генов репарации, которые могут быть обусловлены однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП). В зависимости от места расположения ОНП приводят к замене аминокислоты в последовательности белка, что отражается на его ферментативной активности, стабильности, эффективности сродства лиганда, фолдинге и особенности формирования третичной структуры [4]. Кроме того, ОНП могут модифицировать уровень экспрессии белка посредством влияния на вторичную структуру зрелой мРНК,а также влиять на стабильность и сплайсинг мРНК [5].

В связи с вышесказанным, целью работы было исследование связи однонуклеотидного полиморфизма в генах, эксцизионной репарации нуклеотидов (*ERCC2* rs13181, *XPC* rs2228001), репарации АП сайтов (*APEX* rs1130409), гомологичной рекомбинации (*XRCC3* rs861539), репарации одноцепочечных разрывов ДНК (*XRCC1* rs25487) и репарации двухцепочечных разрывов ДНК (*PARP* rs1136410, *XRCC4* rs2075685) с риском развития злокачественных новообразований различных локализаций у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Настоящее исследование является продолжением цикла работ, посвященных опухолегенной генетически детерминированной индивидуальной радиочувствительности человека. Ранее была показана связь полиморфных участков rs1052133 гена репарации *OGG1*, rs2279744 гена регуляциии клеточного цикла *MDM2* и rs1801270 гена *CDKN1A* с риском развития ЗНО у людей, подвергшихся радиационному облучению [6].

Материал и методы

Исследование полиморфных локусов rs25487 (*XRCC1),* rs2075685 (*XRCC4*), rs861539 (*XRCC3*), rs13181 (*ERCC2*), rs1130409 (*APEX*), rs2228001 (*XPC*), rs1136410 (*PARP*) проводилось у лиц, подвергшихся низкоинтенсивному хроническому радиационному воздействию вследствие проживания на радиоактивно загрязненных территориях вдоль реки Течи [7]. Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование в клиническом отделении Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России в период с 2003 по 2023 гг., у них забирались образцы крови в банк тканей УНПЦ РМ. Все обследованные пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия на проведение исследования и забор биологического материала в банк тканей, согласованного с этическим комитетом УНПЦ РМ.

Для всех обследованных лиц были рассчитаны индивидуальные поглощенные дозы облучения красного костного мозга (ККМ) с использованием дозиметрической системы Techa River Dosimetry System (TRDS 2016) [8].

Общее количество обследованных для анализа связи полиморфных локусов с риском развития ЗНО составило 861 чел., которые были поделены на две группы: 1) лица, подвергшиеся хроническому радиационному воздействию на р. Тече без ЗНО – 587 чел.; 2) лица, подвергшиеся хроническому радиационному воздействию на р. Тече, имеющие в анамнезе ЗНО различной локализации – 274 чел. Подробная характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1. Обследованные группы сопоставимы по возрасту, полу и этническому составу. Средняя накопленная доза облучения ККМ в группе лиц без ЗНО и в группе лиц, имеющих в анамнезе ЗНО, также статистически значимо не различалась (*p*=0,94). В группе сравнения средняя накопленная доза облучения ККМ составила 561,65±25,31 мГр (диапазон доз 0,70–3393,51 мГр). Средняя накопленная доза облучения ККМ в группе лиц с ЗНО составила 543,14±36,06 мГр (диапазон доз 0,74–3507,08).

Среди диагностированных форм ЗНО у облученных жителей прибрежных сел реки Течи были следующие: ЗНО органов пищеварительной системы – 96 человек (код по МКБ-10 С00, С02, С04, С15, С16, С18.4, С19, С22.7, С25.9, С26), органов дыхательной системы – 36 чел. (код по МКБ-10 С30, С32.9, С34), органов по-

Рис. 1. Распределение ЗНО по локализации процесса в этнических группах облученных лиц
Fig.1. Distribution of cancer by localization of the process in the in ethnic group of exposed individuals

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп
Characteristics of the studied groups

Показатель		Лица, облученные на р. Тече без ЗНО (*N*=587)	Лица, облученные на р. Тече, имеющие в анамнезе ЗНО (*N*=274)
Пол, *N* (%)	мужчины женщины	191 (32,54) 396 (67,46)	113 (41,24) 161 (58,76)
Этническая группа, *N* (%)	славяне тюрки	280 (47,70) 307 (52,30)	128 (46,72) 146 (53,28)
Возраст на момент обследования, лет; *mean*±*SD* (min–max)[1]		75,32±8,25 (57,00–98,00)	75,23±7,46 (55,00–95,00)
Поглощенная доза облучения ККМ, мГр; *mean*±*SE* (min–max)[2]		561,65±25,31 (0,70–3393,51)	543,14±36,06 (0,74–3507,08)
Поглощенная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр; *mean*±*SE* (min–max)[2]		79,70±4,32 (0,02–644,64)	91,01±7,10 (0,02–740,78)

Примечания: 1– среднее значение ± стандартное отклонение (мин.–макс.); 2 – среднее значение ± стандартная погрешность (мин.–макс.)

кровной системы – 9 чел. (код по МКБ-10 С43.9, С44), органов женской репродуктивной системы – 81 чел. (код по МКБ-10 С50, С53, С54, С56), органов мужской репродуктивной системы – 17 чел. (код по МКБ-10 С61), органов мочевыделительной системы – 22 чел. (код по МКБ-10 С64, С67), органов эндокринной системы – 11 чел. (код по МКБ-10 С73). Также в обследованной группе встречались ЗНО зрительного аппарата – 2 чел., отнесенное в группу «другое» (код по МКБ-10 С69). Распределение ЗНО в этнических группах облученных представлено на рис. 1.

Генотипирование полиморфных локусов rs25487, rs2075685, rs861539, rs13181, rs1130409, rs2228001, rs1136410, проводили методом ПЦР «в реальном времени» на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System («Applied Biosystems», США) с использованием наборов реагентов, синтезированных ООО «ТестГен» (Россия) согласно протоколу производителя. Нуклеотидные последовательности праймеров для каждого исследуемого полиморфного локуса представлены в табл. 2

Образцы замороженной геномной ДНК для генотипирования были взяты из коллекции биологических образцов ФГБУН УНПЦ РМ [9], которые ранее были выделены колоночным методом с использованием коммерческого набора ExtractDNA Blood & Cells («Евроген», Россия). Концентрация ДНК соответствовала от 30 до 90 нг/мкл.

Расчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) проводился с применением

Таблица 2

Характеристика полиморфных участков
Characteristics of polymorphic regions

ОНП Ген	Замена	Референсный геном	Последовательность праймера Прямой Обратный
rs1130409 *APEX*	A>C	GRCh37.p13 chr 14	F: GACCCTATTGATGCCTAATG R: GAGTCAAATTCAGCCACAA
rs13181 *ERCC2*	LYS>GLN	GRCh38.p14 chr 19	F: CACCAGGAACCGTTTATG R: CTGGAGCAGCTAGAATCA
rs2228001 *XPC*	C>A	GRCh37 chr3	F: GGTGCCCCTCTAGTGG R: CGAGAAGATGAAGAAAAGCAGAA
rs25487 *XRCC1*	T>C	GRCh38.p14 chr 19	F: CAGCACAGGATAAGGA R: GGCATCTTCACTTCTG
rs1136410 *PARP1*	A>G	GRCh38.p14 chr 1	F: CCTGTTACCTTAATGTCA R: CACCATGATACCTAAGTC
rs2075685 *XRCC4*	C>A	GRCh38.p14 chr 5	F: GCAGAGAACTCTTAACTA R: CCTTCATTTTCATCTGTTTA
rs861539 *XRCC3*	C>T	GRCh38.p14 chr 14	F: GGGTCTTCTCGATGGTTA R: TTCCGCTGTGAATTTGAC

онлайн-ресурса SNPStats (https://www.snpstats.net/start.htm). Ассоциация считалась достоверной при уровне значимости менее 1 % (p<0,01). Межгенные взаимодействия оценивали с помощью метода снижения многофакторной размерности, который проводился с использованием программного обеспечения MDR 3.0.2 [10]. Наилучшая модель-кандидат для прогнозирования предрасположенности к развитию ЗНО среди моделей n-локусов определялась как модель с наименьшей ошибкой классификации. Критериями выбора окончательной модели-кандидата были максимальная согласованность перекрестной проверки и максимальная сбалансированная точность предсказания (значения от 0 до 1). Статистическая значимость лучшей модели-кандидата определялась с помощью теста 1000-кратной перестановки.

Результаты

В результате проведенного исследования связи полиморфизмов генов репарации с риском развития ЗНО было установлено, что rs25487 *(XRCC1)* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО, а rs861539 *(XRCC3)* обладает протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО (табл. 3). В соответствии с доминантой моделью аллель rs25487*C гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК *XRCC1* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО как в объединенной группе обследованных лиц (ОШ = 1,79; 95 % ДИ 1,12–2,87; p=0,01), так и отдельно в группе славян (ОШ = 2,26; 95 % ДИ 1,06-4,81; p=0,03).

Аллель rs861539*T гена *XRCC3,* участвующего в гомологичной рекомбинации ДНК ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО (ОШ = 0,56; ДИ 95 % 0,40–0,79; p<0,00001 для доминантой модели и ОШ = 0,25; ДИ 95 % 0,15–0,41; p<0,0001 для рецессивной модели) в объединенной группе облученных лиц. Статистически значимая связь rs861539 (*XRCC3)* с пониженным риском развития ЗНО сохранялась также в группе тюрков (ОШ = 0,28; ДИ 95 % 0,13–0,60; p<0,0001 для рецессивной модели) и в группе славян (ОШ = 0,22; ДИ 95 % 0,11–0,44; p<0,0001 для рецессивной модели).

При анализе межгенных взаимодействий одномоментно тестировались все ОНП, в результате которого были получены 1n-,2n-,3n- и n-локусные модели. В табл. 4 представлены 4 наилучшие комбинации ОНП по результатам моделирования. По результатам перекрестной проверки и теста перестановки статистически значимыми оказались модели однолокусная с полиморфизмом гена *XRCC3* (rs861539), где носительство генотипа T/T было сопряжено с пониженным риском развития ЗНО, по сравнению с генотипами C/C и C/T (точность предсказния 0,69; p<0,001), и 2-локусная модель, характеризующаяся пониженным риском развития ЗНО при наличии генотипа T/T по полиморфному локусу rs861539 гена *XRCC3* и C/C по полиморфному ло-

Таблица 3

Связь ОНП с риском развития ЗНО

Association between SNPs and cancer risk

Ген ОНП	Модель	Генотип	Объединенная популяция			Славяне			Тюрки		
			Количество (ЗНО/без ЗНО)	ОШ[1] (95 % ДИ)	p-value[2]	Количество (ЗНО/без ЗНО)	ОШ (95 % ДИ)	p-value	Количество (ЗНО/без ЗНО)	ОШ (95 % ДИ)	p-value
XRCC1 rs25487	**Доминантная**	**T/T T/C-C/C**	**100/52 74/69**	**1,0 1,79 (1,12–2,87)**	**0,01**	**42/26 20/28**	**1,0 2,26 (1,06–4,81)**	**0,032**	58/26 54/41	1,0 1,69 (0,92–3,13)	0,09
	Рецессивная	T/T-T/C C/C	159/107 15/14	1,0 1,39 (0,64–2,99)	0,41	59/49 3/5	1,0 2,01 (0,46–8,82)	0,35	100/58 12/9	1,0 1,29 (0,51–3,25)	0,59
XRCC4 rs2075685	Доминантная	C/C C/A-A/A	105/109 195/141	1,0 0,70 (0,49–0,98)	0,04	36/41 102/79	1,0 0,68 (0,40–1,16)	0,16	69/68 93/62	1,0 0,68 (0,43–1,08)	0,10
	Рецессивная	C/C-C/A A/A	247/207 53/43	1,0 0,97 (0,62–1,51)	0,89	106/92 32/28	1,0 1,01 (0,57–1,80)	0,98	141/115 21/15	1,0 0,88 (0,43–1,78)	0,71
XRCC3 rs861539	**Доминантная**	**C/C C/T-T/T**	**132/123 205/107**	**1,0 0,56 (0,40–0,79)**	**0,0000004**	**58/58 89/53**	**1,0 0,60 (0,36–0,98)**	**0,04**	**74/65 116/54**	**1,0 0,53 (0,33–0,84)**	**0,007**
	Рецессивная	**C/C-C/T T/T**	**239/209 98/21**	**1,0 0,25 (0,15–0,41)**	**<0,0001**	**109/101 38/10**	**1,0 0,28 (0,13–0,60)**	**0,00002**	**130/108 60/11**	**1,0 0,22 (0,11–0,44)**	**<0,0001**
ERCC2 rs13181	Доминантная	Lys/Lys Lys/Gln – Gln/Gln	119/64 160/78	1,0 0,91 (0,60–1,36)	0,64	38/21 61/41	1,0 1,22 (0,63–2,36)	0,56	81/43 99/37	1,0 0,70 (0,41–1,19)	0,19
	Рецессивная	Lys/Lys Lys/Gln Gln/Gln	246/122 33/20	1,0 1,22 (0,67–2,22)	0,51	87/50 12/12	1,0 1,74 (0,73–4,16)	0,21	159/72 21/8	1,0 0,70 (0,41–1,19)	0,19
APEX rs1130409	Доминантная	A/A A/C-C/C	64/40 131/84	1,0 1,03 (0,63–1,66)	0,92	19/16 50/38	1,0 0,90 (0,41–1,98)	0,8	45/24 81/46	1,0 1,06 (0,58–1,97)	0,84
	Рецессивная	A/A-A/C C/C	146/101 49/23	1,0 0,68 (0,39–1,18)	0,17	47/45 22/9	1,0 0,43 (0,18–1,03)	0,05	99/56 27/14	1,0 0,92 (0,44–1,89)	0,81
XPC rs2228001	Доминантная	A/A A/C-C/C	162/93 342/177	1,0 0,90 (0,66–1,23)	0,52	78/40 173/85	1,0 0,96 (0,60–1,52)	0,69	84/53 169/92	1,0 0,86 (0,56–1,32)	0,50
	Рецессивная	A/A-A/C C/C	409/225 95/45	1,0 0,86 (0,58–1,27)	0,45	209/102 42/23	1,0 1,12 (0,64–1,97)	0,69	200/123 53/22	1,0 0,67 (0,39–1,16)	0,15
PARP rs1136410	Доминантная	A/A A/G-G/G	263/159 161/72	1,0 0,74 (0,53–1,04)	0,08	118/76 70/30	1,0 0,67 (0,40–1,11)	0,12	145/83 91/42	1,0 0,81 (0,51–1,27)	0,35
	Рецессивная	A/A-A/G G/G	407/222 17/9	1,0 0,97 (0,43–2,21)	0,94	179/104 9/2	1,0 0,38 (0,08–1,80)	0,18	228/118 8/7	1,0 1,69 (0,60–4,78)	0,33

Примечания: 1– отношения шансов с 95 % доверительным интервалом; 2 – уровень статистической значимости

Таблица 4

Модели межгенных взаимодействий в отношении риска развития ЗНО у хронически облученных людей

Models of gene-gene interactions in relation to cancer risk in chronically exposed individuals

Модель	Точность предсказания	Согласованность перекрестной проверки	*p*-value[1]
XRCC3 rs861539	0,694	10/10	<0,001
XRCC3 rs861539, *APEX* rs1130409	0,701	10/10	<0,001
*XRCC3*_rs861539, *XPC*_rs2228001, *ERCC2*_rs13181, *XRCC4*_rs2075685	0,587	10/10	0,046
XRCC3 rs861539, *APEX* rs1130409, *XPC* rs2228001, *ERCC2* rs13181, *XRCC1* rs25487	0,577	10/10	0,047

Примечание: уровень статистической значимости <0,05

кусу rs1130409 гена *APEX* (точность предсказния 0,70; *p*<0,001). Четырехлокусная и пятилокусная модель хотя и воспроизводились в 10 из 10 случаев, но имели низкую точность и пограничные значения *p* (0,59; *p*=0,05 и 0,58; *p*=0,05 соответственно).

Обсуждение

В результате воздействия ионизирующего излучения возникают разнообразные повреждения ДНК. Механизм восстановления таких повреждений в клетках млекопитающих достаточно хорошо развит, однако нарушения или даже несостоятельность процессов восстановления могут запускать каскад реакций, приводящих к нестабильности генома и онкогенной трансформации клетки.

В результате исследования связи полиморфных участков в генах, кодирующих различные пути репарации повреждений, возникающих при действии ионизирующего излучения, с риском развития ЗНО у хронически облученных людей было установлено, что аллель rs25487*C гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК *XRCC1* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО. Полиморфный вариант rs25487 представляет собой миссенс-мутацию, приводящую к замене аминокислоты глицин на аргинин (Gln399Arg). Согласно геномной оценки онкогенности на основе модели прогнозирования regBase, данный полиморфизм имеет статус драйвера канцерогенеза, а по данным CiViC клинически доказанным предиктором в отношении рака шейки матки и немелкоклеточного рака легких. По литературным данным, полиморфный вариант rs25487 также ассоциирован с повышенным риском развития плоскоклеточного рака легкого [11] и является прогностическим фактором для пациентов, проходящих лучевую терапию. Кроме того, в соответствии с результатами мета-анализа регистрировалась связь rs25487 со снижением ответа на лечение при раке пищевода и повышенным риском побочных эффектов высокой степени тяжести при раке головы и шеи [12]. Также было показано, что полиморизм rs25487 связан со снижением количества лимфоцитов в периферической крови людей после лучевой терапии немелкоклеточного рака легких [13].

Нами было установлено, что аллель rs861539*T гена, участвующего в гомологичной рекомбинации *XRCC3,* обладает протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО. Согласно аннотационной базе данных VannoPortal, полиморфный участок rs861539 представляет собой миссенс-мутацию, приводящую к замене аминокислоты триптофан на метионин (Thr241Met). Результаты литературного анализа свидетельствуют о противоречивости связи данного ОНП с риском развития ЗНО. Так, существует информация о связи rs861539 с повышенным риском развития рака шейки матки [14], а также с более низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости после лечения больных раком молочной железы [15]. С другой стороны, результаты мета-анализа 21 публикации показали отсутствие связи rs861539 с раком легкого [16], а в исследовании, проведенном среди женщин из Турции, установлен протективный эффект аллеля rs861539*T в отношении рака молочной железы [17]. Не выявлено связи полиморфного участка rs861539 с увеличением частоты хромосомных аберраций у населения, проживающего на загрязненных территориях вокруг Семипалатинского ядерного полигона [18].

Процесс восстановления повреждений после радиационного воздействия регулируется большим количеством генов, белковые продукты которых взаимодействуют между собой, например показано, что носительство вариантного аллеля rs861539*T *XRCC3* может влиять на функцию фермента и его взаимодействие с другими белками, участвующими в повреждении и репарации ДНК [16], что возможно обусловливает его протективный эффект. В связи с этим нами был проведен анализ роли межгенных взаимодействий, выявленных полиморфных вариантов генов в риске развития ЗНО у облученного человека.

Анализ межгенных взаимодействий показал две наболее значимые модели в риске развития ЗНО у хронически облученных людей. Первая модель включала полиморфизм гена *XRCC3* (rs861539), где носительство генотипа T/T также было сопряжено с пониженным риском развития ЗНО (точность предсказния 0,69; *p*<0,001). Во второй модели пониженный риск развития ЗНО был выявлен для локуса rs861539 гена *XRCC3* и локуса rs1130409 гена *APEX1* (точность предсказния 0,70; *p*<0,001), который в анализе ОШ не показывал статистически значимую связь с ЗНО. Продукт гена *APEX1* представляет собой фермент репарации ДНК с апуриновой/апиримидиновой активностью, участвует в эксцизионной репарации оснований, поврежденных в результате окислительного стресса. Фермент инициирует восстановление АР-сайтов в ДНК, катализируя гидролитическое разрезание фосфодиэфирного остова, генерируя при этом одноцепочечный разрыв. Согласно базе данных белковых взаимодействий STRING, между продуктами генов *APEX1* и *XRCC1* установлена коэкспрессия как в организме человека, так и предполагаемых гомологов в других организмах. Кроме того, показан высокий уровень комбинированной достоверности функционального взаимодействия (0,73).

Заключение

В результате исследования показано, что полиморфизм гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК rs25487 *(XRCC1)* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО, а полиморфизм гена, участвующего в гомологичной рекомбинации rs861539 *(XRCC3),* обладает протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Модель межфакторных взаимодействий позволила установить протективный эффект в отношении риска развития ЗНО у носителей полиморфных локусов rs861539 гена *XRCC3* и rs1130409 гена *APEX1.*

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Lindahl T, Barnes D.E. Repair Of Endogenous Dna Damage. Cold Spring Harb Symp. Quant Biol. 2000;65:127-33. doi: 10.1101/sqb.2000.65.127.
2. Huang R., Zhou P.K. DNA Damage Repair: Historical Perspectives, Mechanistic Pathways And Clinical Translation for Targeted Cancer Therapy. Signal Transduct Target Ther. 2021 Jul 9;6;1:254. doi: 10.1038/s41392-021-00648-7.
3. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of Dna Damage, Repair, and Mutagenesis. Environ Mol Mutagen. 2017 Jun; 58;5:235-263. doi: 10.1002/em.22087.
4. Wang Y., Qiu C., Cui Q. A Large-Scale Analysis of the Relationship of Synonymous SNPs Changing MicroRNA Regulation with Functionality and Disease. Int J Mol Sci. 2015 Sep 30;16;10:23545-55. doi: 10.3390/ijms161023545.
5. Янишевская М.А., Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аклеев А.В. Анализ связи полиморфного локуса rs1052133 гена *OGG1* с риском развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся радиационному воздействию // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2023. Т. 32, № 3. С. 97-108. [Yanishevskaya M.A , Blinova E.A, Korechenkova A.V, Akleyev A.V. Association between the Rs1052133 Polymorphism of the Ogg1 Gene and the Risk of Malignant Neoplasms Development in People Chronically Exposed to Radiation. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2023;32;3:97-108 (In Russ.)].
6. Blinova E.A, Yanishevskaya M.A, Korechenkova A.V, Akleyev A.V. Association between Single Nucleotide Polymorphisms of Apoptosis and Cell Cycle Control Genes and the Risk of Cancer Development in Chronically Exposed People. Biology Bulletin. 2023;50;12:3250-3260.
7. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. М.: Вторая типография ФУ «Медбиоэкстрем»; 2001. 531 с. [*Mediko-Biologicheskiye i Ekologicheskiye Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Techa* = Medical, and Environmental Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Ed. A.V Akleyev, M.F Kiselev. Moscow. *Vtoraya tipografiya FU «Medbioekstrem» Publ.,* 2001. 531 p. (In Russ.)].
8. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64., №3. С. 46-53 [Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bougrov N.G., Krestinina L.Yu, Akleyev A.V. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;3:46-53 (In. Russ.)]. doi:10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
9. Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Никифоров В.С., Янишевская М.А., Котикова А.И., Аклеев А.В. «Коллекция биологических образцов»: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621345. Российская Федерация. № 2024620379: заявл. 07.02.2024: опубл. 28.03.2024 [Blinova E.A., Korechenkova A.V., Nikiforov V.S., Yanishevskaya M.A., Kotikova A.I., Akleyev A.V. *Kollektsiya Biologicheskih Obraztsov. Svidetel'stvo O Gosudarstvennoy Registratsii Bazy Dannyh* = Collection of Biological Samples. Certificate of State Registration of the Database. No. 2024621345 Rossiyskaya Federatsiya. No. 2024620379. Zayavl. 07.02.2024. Opubl. 28.03.2024 (In Russ.)].
10. Ritchie M.D., Hahn L.W., Moore J.H. Power of Multifactor Dimensionality Reduction for Detecting Gene-Gene Interactions in the Presence of Genotyping Error, Missing Data, Phenocopy, and Genetic Heterogeneity. Genet Epidemiol. 2003 Feb;24;2:150-7. doi: 10.1002/gepi.10218.
11. Alsagaby S., Ahmed A.A., Rasheed Z., Althwab S.A., Aljohani A.SM., Alhumaydhi F.A., Alhomaidan H.T., Alkhamiss A.S., Alkhowailed M., Alaqeel A., Alblihed M.A., Alrehaili J., Fernández N., Abdulmonem W.A. Association of Genetic Polymorphisms in DNA Repair Genes *ERCC2* Asp312Asn (rs1799793), *ERCC2* Lys 751 Gln (rs13181), *XRCC1* Arg399 Gln (rs25487) and *XRCC3* Thr 241Met (rs861539) with the Susceptibility of Lung Cancer in Saudi Population. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2022;41;5-6:530-554. doi: 10.1080/15257770.2022.2052317.
12. Gong L., Luo M., Sun R., Qiu L., Chen C., Luo Z. Significant Association Between XRCC1 Expression and its rs25487 Polymorphism and Radiotherapy-Related Cancer Prognosis. Front Oncol. 2021;May;19;11:654784. doi: 10.3389/fonc.2021.654784.
13. Monti S., Xu T., Liao Z., Mohan R., Cella L., Palma G. On the Interplay between Dosiomics and Genomics in Radiation-Induced Lymphopenia of Lung Cancer Patients. Radiother Oncol. 2022 Feb;167:219-225. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.038.
14. Parsaeian S.F., Asadian F., Karimi-Zarchi M., Setayesh S., Javaheri A., Tabatabaie R.S., Dastgheib S.A., Golestanpour H., Neamatzadeh H. A Meta-Analysis for Association of XRCC3 rs861539, MTHFR rs1801133, IL-6 rs1800795, IL-12B rs3212227, TNF-α rs1800629, and TLR9 rs352140 Polymorphisms with Susceptibility to Cervical Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;Nov.;1;22;11:3419-3431. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.11.3419.
15. Alkasaby M.K., Abd El-Fattah AI., Ibrahim IH., Abd El-Samie HS. Polymorphism of XRCC3 in Egyptian Breast Cancer Patients. Pharmgenomics Pers Med. 2020 Aug; 6;13:273-282. doi: 10.2147/PGPM.S260682.
16. Bei L., Xiao-Dong T., Yu-Fang G., Jian-Ping S., Zhao-Yu Y. DNA Repair Gene XRCC3 Thr241Met Polymorphisms and Lung Cancer Risk: a Meta-Analysis. Bull Cancer. 2015 Apr;102;4:332-9. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.02.003.
17. Özgöz A., Hekimler Öztürk K., Yükseltürk A., Şamlı H., Başkan Z., Mutlu İçduygu F., Bacaksız M. Genetic Variations of DNA Repair Genes in Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 2019 Jan;25;1:107-114. doi: 10.1007/s12253-017-0322-3.
18. Djansugurova L., Altynova N., Cherednichenko O., Khussainova E., Dubrova YE. The Effects of DNA Repair Polymorphisms on Chromosome Aberrations in the Population of Kazakhstan. Int J Radiat Biol. 2020 May;96;5:614-621. doi: 10.1080/09553002.2020.1711460.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготволена в рамках выполнения федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016-2020 годы и на период до 2030 года» (контракт № 27.501.21.2 от 11.06.2021 г).

Участие авторов. Е.А. Блинова – постановка методики, написание текста статьи; А.В. Кореченкова – статистическая обработка, написание текста статьи; М.А. Янишевская – лабораторные исследования, написание текста статьи; А.В. Аклеев – концепция исследования, написание текста статьи, научное руководство.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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

Financing. The article was prepared as part of the implementation of the federal target program "Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period until 2030" (contract No. 27.501.21.2 dated June 11, 2021).

Contribution. Blinova EA – methodology development, article authoring; AV Korechenkova – statistical processing, article authoring; Yanishevskaya MA – laboratory research, article authoring; Akleyev AV — development of the research concept, scientific supervision, article authoring.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-59-65

А.И. Котикова, В.С. Никифоров, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ПУЛА РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК И ЭКСПРЕСИИ ГЕНА FOXP3 У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ

Уральский научно-практический центр радиационной медицины
ФМБА России, Челябинск
Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Алиса Игоревна Котикова, e-mail: kotikova@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести пилотное исследование количества регуляторных Т-клеток (Treg) в периферической крови и оценку транскрипционной активности гена *FOXP3* у хронически облученных лиц.
Материал и методы: В исследовании количества Treg в периферической крови приняло участие 77 чел., которые были разделены на две группы: облученные лица – 45 чел. со средней накопленной дозой облучения красного костного мозга (ККМ) 641,21±80,41 мГр, и группа сравнения – 32 чел. со средней накопленной дозой облучения ККМ 20,38±2,51 мГр. Исследование оценки экспрессии гена *FOXP3* проводилось у 298 чел.: группа облученных лиц составила 163 чел. (средняя накопленная доза облучения ККМ составила 702±43,10 мГр); группа сравнения включала 135 чел. (средняя накопленная доза облучения ККМ в группе составила 17,30±1,40 мГр). Группы исследования достоверно не отличались по возрасту, полу и этнической принадлежности. Количественная оценка регуляторных Т-клеток в периферической крови была проведена с использованием метода проточной цитометрии по наличию маркеров Т-хелперов CD3 и CD4, высокой экспрессией маркера CD25 и низкой экспрессией маркера CD127. Таким образом, фенотип регуляторных Т-лимфоцитов описывался как CD3+CD4+CD25highCD127low. Транскрипционная активность гена *FOXP3* была оценена методом ПЦР-ВР по относительному содержанию мРНК.
Результаты: Спустя более 70 лет после начала хронического радиационного воздействия у облученных лиц не выявлено статистически значимых изменений в пуле регуляторных Т-клеток: содержание абсолютного и относительного количества Treg статистически значимо не различалось между исследуемыми группами (p=0,91 и p=0,29 соответственно); не обнаружено статистически значимых связей показателей Treg с накопленными дозами облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов. Не выявлено статистически значимых различий в экспрессии мРНК гена *FOXP3* между облученными лицами и группой сравнения. Была показана линейная положительная зависимость экспрессии мРНК гена *FOXP3* от относительного количества регуляторных Т-клеток (p=0,007).

Ключевые слова: *хроническое облучение, регуляторные Т-клетки, иммунитет, экспрессия генов, FOXP3*

Для цитирования: Котикова А.И., Никифоров В.С., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Количественная оценка пула регуляторных Т-клеток и экспресии гена FOXP3 у хронически облученных лиц // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 59–65. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-59-65

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-59-65

A.I. Kotikova, V.S. Nikiforov, E.A. Blinova, A.V. Akleyev

Assessment of T-Regulatory Cell Population and FOXP3 Gene Expression in Chronically Exposed Residents of the Urals Region

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia
Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Alisa Igorevna Kotikova, e-mail: kotikova@urcrm.ru

ABSTRACT

Purpose: To conduct a pilot study on the quantity of regulatory T-cells (Treg) in the peripheral blood and to assess transcriptional activity of *FOXP3* gene in chronically exposed persons.
Material and methods: The study included 77 participants who were divided into two groups: exposed people – 45 individuals, with an average accumulated dose to red bone marrow (RBM) of 641.21±80.41 mGy, and a comparison group – 32 individuals, with an average accumulated RBM dose of 20.38±2.51 mGy. The study on the assessment of *FOXP3* gene expression was conducted on 298 individuals: the irradiated group consisted of 163 individuals with an average accumulated dose to RBM of 702±43.10 mGy; the comparison group included 135 individuals with an average accumulated dose to RBM of 17.30±1.40 mGy. The study groups did not differ significantly by age, sex and ethnicity. Quantitative assessment of regulatory T-cells in the peripheral blood was performed using flow cytometry method by the presence of T-helper markers CD3 and CD4, high expression of marker CD25 and low expression of marker CD127. Thus, the phenotype of T-regulatory lymphocytes was described as CD3+CD4+CD25highCD127low. The relative mRNA content of the *FOXP3* gene was assessed by PCR-RT.
Results: More than 70 years after the onset of chronic radiation, no statistically significant changes in the pool of regulatory T-cells were detected in the exposed persons: the content of absolute and relative amount of Treg did not differ statistically significantly between the studied groups (p=0.91 and p=0.29, respectively); no statistically significant relationship of Treg indices with the accumulated doses to RBM and thymus and peripheral lymphoid organs were found. No statistically significant differences in *FOXP3* gene mRNA expression were found between exposed individuals and the comparison group. A linear positive dependence of *FOXP3* gene mRNA expression on the relative number of regulatory T-cells was shown (p=0.007).

Keywords: *chronic exposure, regulatory T cells, immunity, gene expression, FOXP3*

For citation: Kotikova AI, Nikiforov VS, Blinova EA, Akleyev AV. Assessment of T-Regulatory Cell Population and FOXP3 Gene Expression in Chronically Exposed Residents of the Urals Region. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):59–65. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-59-65

Введение

Регуляторные Т-клетки (Treg) составляют около 5–10 % от всех CD4+-клеток в периферической крови человека [1] и принимают участие в поддержании иммунного гомеостаза организма [2]: регуляторные Т-клетки контролируют большинство типов иммунных реакций, включая аллергическую, аутоиммунную, воспалительную реакции [3], а также обеспечивают иммунный ответ при взаимодействии с патогеном [2]. Подавление функции Treg может способствовать формированию хронического течения заболевания [2]. Кроме того, регуляторные Т-клетки могут принимать участие в процессах канцерогенеза, подавляя иммунные реакции, вызванные тканями опухоли [4, 5].

В настоящее время активное исследование характеристик пула Treg проводятся в моделях различных заболеваний, а также при реакции «трансплантат против хозяина». Влияние ионизирующей радиации на пул регуляторных Т-клеток вызывает разногласия в современном научном мире. Так, одни исследователи сообщают о более высокой радиорезистентности регуляторных Т-клеток к воздействию радиации относительно других Т-клеток [4, 6], другие говорят о снижении функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов [7].

Фактор транскрипции FOXP3 специфично экспрессируется регуляторными Т-клетками, а также опосредовано участвует в процессах пролиферации и нормального функционирования новых Treg [8]. Считается, что FOXP3 включает сложную транскрипционную сеть, которая приводит к стабилизации фенотипа Treg. Данные показывают, что в условиях радиационного воздействия FOXP3 способен выполнять свои функции совместно с другими факторами транскрипции, многие из которых связаны с линиями Т-хелперов [9]. В публикации [10] было отмечено дозозависимое снижение экспрессии *FOXP3* в клетках Treg человека. Также было выявлено значительное снижение экспрессии *FOXP3* в nTreg и iTreg через 48 ч после воздействия в дозе 10 Гр *in vitro* [11]. При этом через 48 ч после аналогичного облучения CD4+CD25+iTreg клеток не выявлено увеличения экспрессии *TBX21*, связанного с их дифференцировкой в Th1, или *GATA3*, обусловливающего дифференцировку клеток в Th2 [11].

У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию вследствие сброса жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк», на протяжении последующих лет после начала облучения регистрировались изменения отдельных параметров иммунной системы, указывающие на снижение активности Т-звена и естественной цитотоксичности [12]. Более поздние исследования лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, выявили функциональные изменения в иммунной системе, проявляющиеся в изменении цитокинового спектра, носящего провоспалительный характер [13].

Целью пилотного исследования являлась количественная оценка пула регуляторных Т-клеток в периферической крови хронически облученных лиц, а также оценка транскрипционной активности гена *FOXP3*.

Материал и методы

Анализ абсолютного и относительного количества регуляторных Т-клеток

В исследование были включены 77 чел., подвергшиеся хроническому радиационному воздействию, условия и характер радиационного облучения которых были ранее подробно описаны [14]. Вследствие несовершенства технологии хранения отработанного ядерного топлива с высоким содержанием делящихся материалов, ПО «Маяк» осуществляло сбросы жидких радиоактивных отходов в реку Течу на протяжении нескольких лет. Жители прибрежных сел реки Течи подвергались как внешнему гамма-излучению, так и внутреннему облучению (в основном за счет ^{90}Sr и ^{137}Cs), при этом накопленные дозы облучения в основном сформировались в период с 1951 по 1960 гг. [14, 15].

Основную исследуемую группу составили 45 человек, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в широком диапазоне доз, а в группу сравнения вошли 32 чел., проживавшие в схожих социально-экономических условиях, с накопленной дозой облучения красного костного мозга (ККМ) менее 70 мГр за весь период своей жизни [16]. Критерии включения лиц в исследование представлены в работе [17]. Расчет индивидуальных суммарных накопленных поглощенных доз облучения (далее «накопленная доза облучения») ККМ и тимуса и периферических лимфоидных органов был произведен биофизической лабораторией УНПЦ РМ с использованием дозиметрической системы реки Течи (TRDS-2016D) [15].

Исследование проводилось в соответствии с действующими международными нормами (Хельсинкская декларация 1964 г.). Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования, утвержденное локальным этическим комитетом Уральского научно-практического центра радиационной медицины.

В табл. 1 представлена характеристика исследуемых лиц.

Таблица 1

Характеристика исследуемых лиц
Characteristics of the studied persons

Характеристика группы		Облученные лица	Группа сравнения
		N[1]=45	N=32
Возраст на момент обследования, лет: *M*±*SE*[2] (min-max)		73,26±0,58 (67–84)	70,44±0,84 (65 –80)
Пол, человек (%)	мужчины	12 (27)	13 (41)
	женщины	33 (73)	19 (59)
Этническая принадлежность, человек (%)	славяне	17 (38)	5 (16)
	тюрки	28 (62)	27 (84)
Накопленная доза облучения ККМ, мГр: *M*±*SE* (min-max)		641,21±80,41 (73,20 – 2443,09)	20,38±2,51 (0,78 – 56,98)
Накопленная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр: *M*±*SE* (min-max)		92,79±14,05 (7,20 – 460,30)	8,78±1,60 (0,28 – 31,09)

Примечания: [1] N – количество исследуемых лиц, [2] M±SE – среднее ± погрешность среднего

Для исследования у пациентов натощак проводилось взятие крови в вакуумную пробирку с наполнителем K3-EDTA в объеме 9 мл. Методом проточной цитометрии проводилась оценка относительного количества регуляторных Т-лимфоцитов по наличию маркеров Т-хелперов CD3 и CD4, высокой экспрессией маркера CD25 и низкой экспрессией маркера CD127. Таким образом, фенотип регуляторных Т-лимфоцитов описывался как CD3+CD4+CD25highCD127low [2, 18]. Исследование проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием следующих моноклональных антител: CD3-FITC, CD4-APC, CD25-PE, CD127-PC7 (все производства Beckman Coulter, США), которые добавлялись по 10 мкл к пробе объемом 100 мкл. После окраски проба инкубировалась в темноте 25 мин при комнатной температуре. Затем производился лизис эритроцитов с помощью лизирующего буфера VersaLyse (Beckman Coulter, США) в объеме 1 мл. Проба также инкубировалась в темноте 10 мин, после чего была готова к анализу. Оценка абсолютного и относительного количества Т-регуляторных клеток осуществлялась относительно общей популяции Т-хелперов (CD3+CD4+-клеток). Важно заметить, что в данной работе проводился анализ общей популяции регуляторных Т-клеток без разделения на естественные (nTreg) и индуцированные (iTreg) клетки.

Анализ транскрипционной активности гена FOXP3

Исследование оценки экспрессии гена *FOXP3* проводилось у 298 чел., подвергавшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию [14]. В выборку облученных лиц вошло 163 чел., средняя накопленная доза облучения ККМ составила 702±43,1 мГр (диапазон доз: 73,4–3507 мГр), а средняя накопленная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов – 94,50±7,84 мГр (диапазон доз: 2,83–645 мГр). Средний возраст облученных лиц составил 71,53±0,45 лет (от 60 до 87 лет). Группа сравнения включала 135 чел., выбранных по описанным выше критериям. Средняя накопленная доза облучения ККМ в группе составила 17,30±1,40 мГр (диапазон доз: 0–56,1 мГр); средняя накопленная доза облучения тимуса и периферических органов – 7,24±0,84 мГр (диапазон доз: 0–39,50 мГр). Средний возраст в группе сравнения составил 65,67±0,66 лет (от 50 до 87 лет).

Материалом для количественной оценки экспрессии гена *FOXP3* служили образцы периферической крови, собранные в стерильные вакуумные пробирки Tempus Blood RNA Collection Tubes (Applied Biosystem, США). Экстракция РНК проводили на колонках с помощью набора GeneJET Stabilized and Fresh Whole Blood RNA Kit (Thermo Scientific™, США) по стандартной методике. Исходным количеством для анализа было 100 нг/мкл РНК каждого образца. Реакцию обратной транскрипции для синтеза кДНК проводили с использованием коммерческого набора реагентов High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystem, США). Относительное количественное содержания мРНК определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, USA).

Количественную оценку экспрессии анализируемых генов проводили по методу 2-ΔΔCt [19]. Данные оценивали относительно уровней мРНК генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes) ACTB и B2M. Анализ кривых амплификации производили в программе Bio-Rad CFX Manager 2.1 (Bio-Rar Laboratories, США) методом пороговой линии. Расчет проводился с учетом трех повторов для каждого гена. В работе были использованы коммерческие наборы праймеров/зондов от ООО «ДНК-синтез» (Россия): FOXP3 (Forward: 5’-CCTTCACGTTCAACATCAAGC-3’, Reverse: 5’-GCTCTGGGTACAGGTCCTCATC-3’, Probe3: FAM-BHQ1 - 5’-CCAGTCCCGTGAAACGCCCA-3’).

Анализ зависимости транскрипционной активности гена *FOXP3* и абсолютного и относительного количества регуляторных Т-клеток периферической крови было проведено для 11 чел. из описанной выше выборки (накопленная доза облучения ККМ составила 443±118 мГр; накопленная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов – 39,7±11,7 мГр).

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась в программе SigmaPlot. Проверка нормальности распределения показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Массивы непараметрических данных сравнивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Наличие корреляционных связей оценивали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции по Спирмену. При оценке достоверности результатов был принят уровень значимости 5 %.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования количества регуляторных Т-клеток представлены на рис. 1.

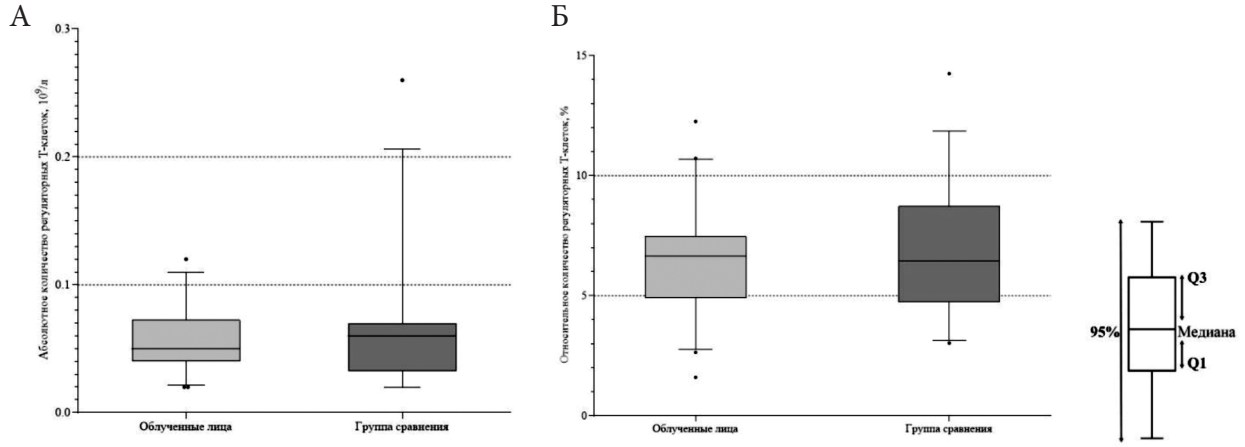


Рис. 1. Абсолютное (А) и относительное (Б) количество регуляторных Т-клеток в периферической крови исследуемых лиц

Fig. 1. Absolute (A) and relative (Б) number of regulatory T cells in the peripheral blood of the studied individuals

Не было обнаружено статистически значимых различий абсолютного (p=0,91) и относительного (p=0,29) количества регуляторных Т-клеток между облученными лицами и группой сравнения (рис. 1).

Был проведен корреляционный анализ связи возраста с абсолютным и относительным количеством регуляторных Т-клеток в периферической крови исследуемых лиц (табл. 2). Не было обнаружено статистически значимой возрастной зависимости содержания исследуемых показателей в периферической крови как в группе облученных лиц, так и в группе сравнения.

Таблица 2

Возрастная зависимость содержания регуляторных Т-клеток в периферической крови облученных лиц

Age dependence of the content of regulatory T cells in the peripheral blood of irradiated individuals

Показатель	Облученные лица	Группа сравнения
	SR (p)	
Регуляторные Т-клетки, 10^9/л	0,12 (0,43)	–0,34 (0,06)
Регуляторные Т-клетки, %	–0,07 (0,65)	–0,16 (0,42)

Примечание: SR (p) – коэффициент корреляции Спирмена (уровень значимости корреляционной связи)

В связи с широким диапазоном значений накопленных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов исследуемых лиц было принято решение разделить облученных лиц на дозовые подгруппы. Так, в отношении накопленной дозы облучения ККМ были выделены две дозовые подгруппы: лица, облученные в дозе от 70 до 500 мГр (25 чел.), и лица, облученные в дозе свыше 500 мГр (20 чел.). В отношении накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов также были выделены две дозовые подгруппы: лица, облученные в дозе до 100 мГр (<100 мГр; 28 чел.), и лица, облученные в дозе свыше 100 мГр (> 100 мГр; 17 чел.). Результаты представлены на рис. 2 (А и Б) и 3 (А и Б) в виде медианы, квартилей 25 % и 75 % , а также доверительного интервала 95 % (ДИ).

В результате проведенного исследования не было выявлено статистически значимых различий абсолютного и относительного количества регуляторных Т-клеток в разных дозовых подгруппах, выделенных и относительно накопленной дозы облучения ККМ (рис. 2А и 2Б), а также накопленных доз облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (рис. 3А и 3Б).

Для исследования связи количества Treg в периферической крови с накопленными дозами облучения корреляционный анализ проводился отдельно в группе облученных лиц, а также совместно с лицами из группы сравнения. Результаты представлены в табл. 3.

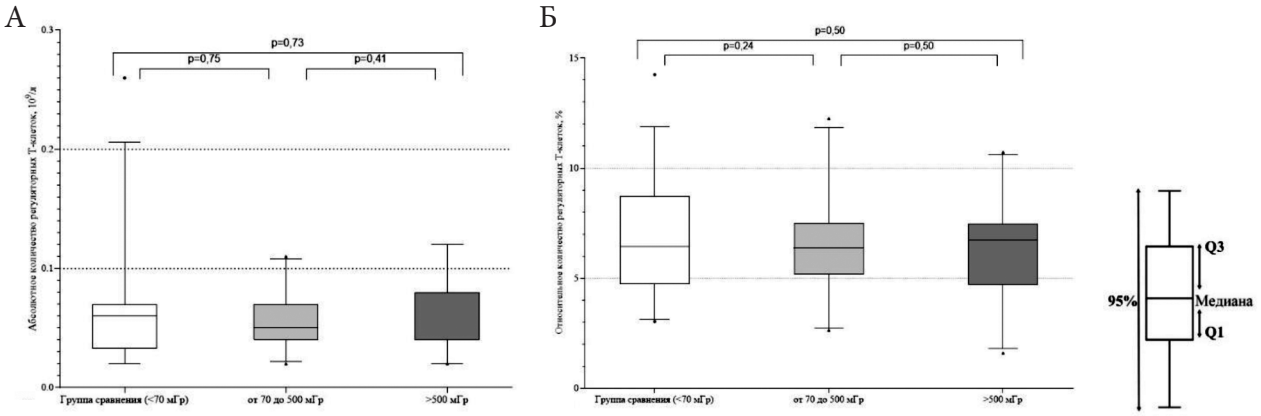


Рис. 2. Сравнение показателей регуляторных Т-клеток в разных дозовых подгруппах относительно накопленной дозы облучения ККМ: А) абсолютное количество Treg; Б) относительное количество Treg

Fig. 2. Comparison of the indicators of regulatory T cells in different dose subgroups relative to the accumulated dose of CMC radiation: A) the absolute number of Treg; Б) the relative number Treg

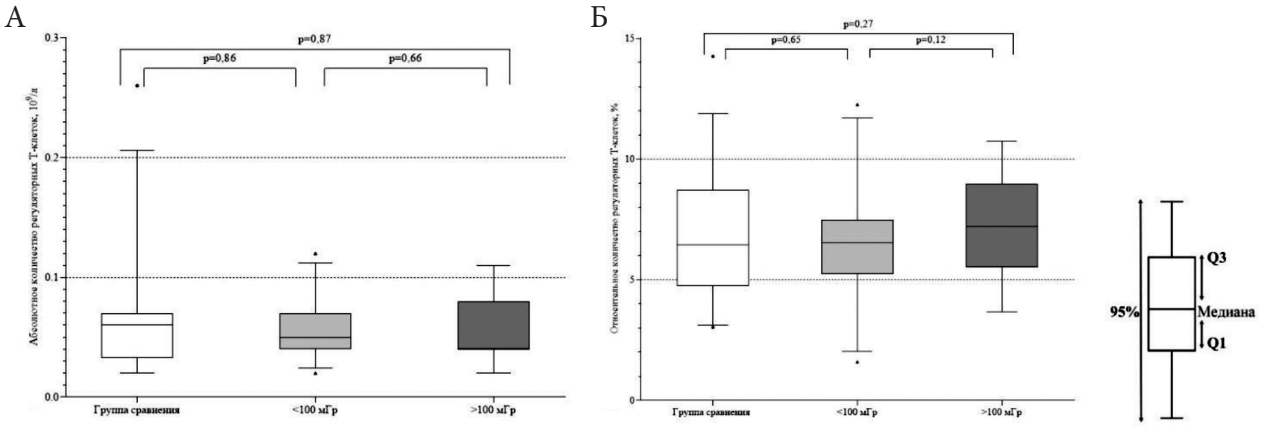


Рис. 3. Сравнение показателей регуляторных Т-клеток в разных дозовых подгруппах относительно накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов: А) абсолютное количество Treg; Б) относительное количество Treg

Fig. 3. Comparison of the indicators of regulatory T cells in different dose subgroups relative to the accumulated radiation dose of the thymus and peripheral lymphoid organs: A) the absolute amount of Treg; Б) figure for the relative amount Treg

Таблица 3

Корреляционная связь накопленных доз облучения и содержания регуляторных Т-клеток в периферической крови облученных лиц

Correlation between accumulated radiation doses and the content of regulatory T cells in the peripheral blood of irradiated individuals

Показатель	Облученные лица		Объединенная группа	
	Доза облучения ККМ	Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов	Доза облучения ККМ	Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов
	SR (*p*)			
Регуляторные Т-клетки, 10^9/л	–0,24 (0,12)	–0,08 (0,62)	–0,07 (0,56)	–0,01 (0,93)
Регуляторные Т-клетки, %	0,04 (0,79)	0,34 (0,06)	0,006 (0,96)	0,15 (0,19)

Примечание: SR (*p*) – коэффициент корреляции Спирмена (уровень значимости корреляционной связи).

Не было обнаружено статистически значимых связей между абсолютным и относительным количеством Treg и накопленными дозами облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов как отдельно в группе облученных лиц, так и в объединенной группе (табл. 3).

Экспрессия гена *FOXP3* в отдаленные сроки у хронически облученных людей не отличалась от таковой в группе сравнения. Распределение показателей продемонстрировано на рис. 4А.

Так как кумулятивные дозы облучения у обследованных лиц находились в достаточно широком диапазоне значений, было важным произвести оценку экспрессии гена *FOXP3* в зависимости от величины поглощенных дозы облучения ККМ. С этой целью люди, включенные выборку облученных лиц, были условно поделены на три дозовые подгруппы: облученные в диапазоне промежуточных значений доз: 70–500 мГр (71 чел), 500–1000 мГр (58 чел.) и облученные в диапазоне высоких значений доз >1 000 мГр (34 чел.). Данные, представленные на рис. 4Б, указывают на отсутствие статистически значимых различий между лицами с разными накопленными дозами облучения ККМ.

Согласно результатам корреляционного анализа, также не было отмечено статистически значимых связей между относительным содержанием мРНК *FOXP3* и величинами накопленных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов.

Выявлена положительная корреляция между абсолютным (S=0,60, p=0,04) и относительным (S=0,82, p=0,002) количеством регуляторных Т-клеток и уровнями экспрессии гена *FOXP3*. При этом ассоциация между абсолютным количеством Т-регуляторных клеток и уровнями экспрессии гена *FOXP3* не может быть описана линейной регрессионной моделью (p=0,19), что представлено на рис. 5А.

На рис. 5Б представлено графическое отображение линейной зависимости частоты регуляторных Т-клеток от транскрипционной активности гена *FOXP3* у обследованных лиц. Уравнение регрессии имеет вид: y=0,03+0,08 × x (R^2=0,57, p=0,007).

Хотя лимфоциты являются клетками, особенно чувствительными к ионизирующему излучению, существует большая вариабельность радиочувствительности отдельных субпопуляций лимфоцитов. Исследования радиочувствительности регуляторных Т-клеток показывают более высокую радиорезистентность популяции Treg относительно других, более чувствительных к действию ионизирующего излучения, популяций Т- и В-клеток [4]. Так, в эксперименте селезёночные регуляторные Т-клетки обнаруживаются даже после облучения организма в летальных дозах [20], а у мышей, подвергшихся γ-облучению в дозе 5 Гр, наблюдается смещение иммунного баланса в сторону CD4+CD25+-Treg-клеток, причем именно в регуляторных Т-клетках была отмечена повышенная экспрессия фактора Bcl-2, подавляющего апоптотические процессы в лимфоидных клетках [6]. Аналогичные результаты были получены и для человеческих Treg, выделенных из цельной периферической крови: облучение клеточной суспензии в дозе 1,2 Гр *in vitro* повышает уровень апоптоза Treg, однако данный показатель всё еще ниже уровня апоптоза эффекторных Т-клеток при тех же условиях облучения [21]. Одним из механизмов, ответственных за повышенную радиорезистентность Treg по сравнению с другими Т-клетками, может быть более эффективная активация контрольной точки и последующая остановка клеточного цикла, позволяющая восстановить разрывы ДНК, что также было показано на культуре регуляторных Т-клеток человека [22].

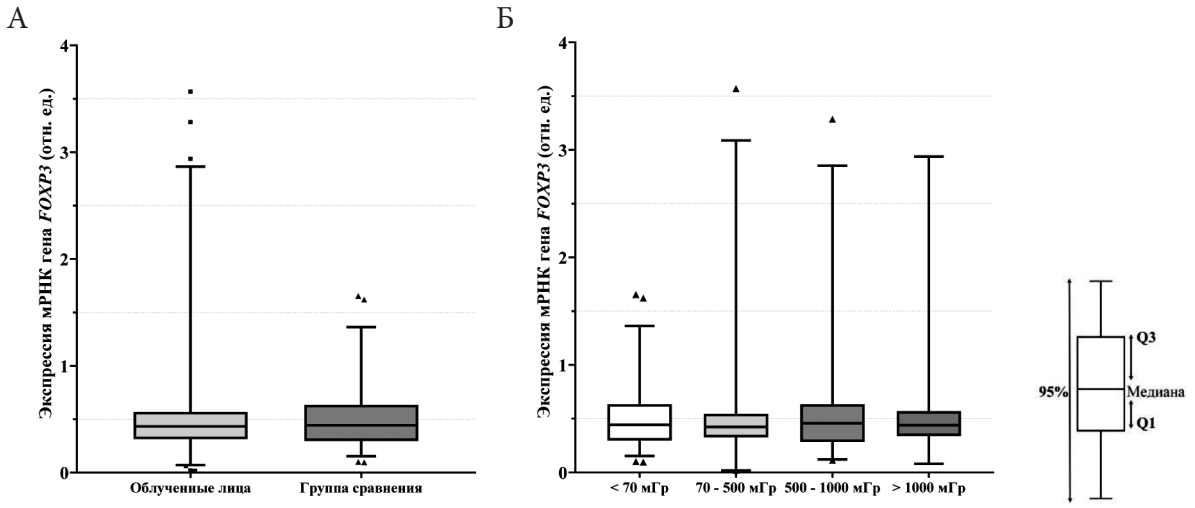


Рис. 4. Профиль экспрессии мРНК гена *FOXP3*: А – между облученными лицами и группой сравнения, Б – между лицами с разными накопленными поглощенными дозами облучения красного костного мозга

Fig. 4. The mRNA expression profile of the *FOXP3* gene: A – between irradiated individuals and the comparison group, Б – between individuals with different accumulated absorbed doses of red bone marrow irradiation

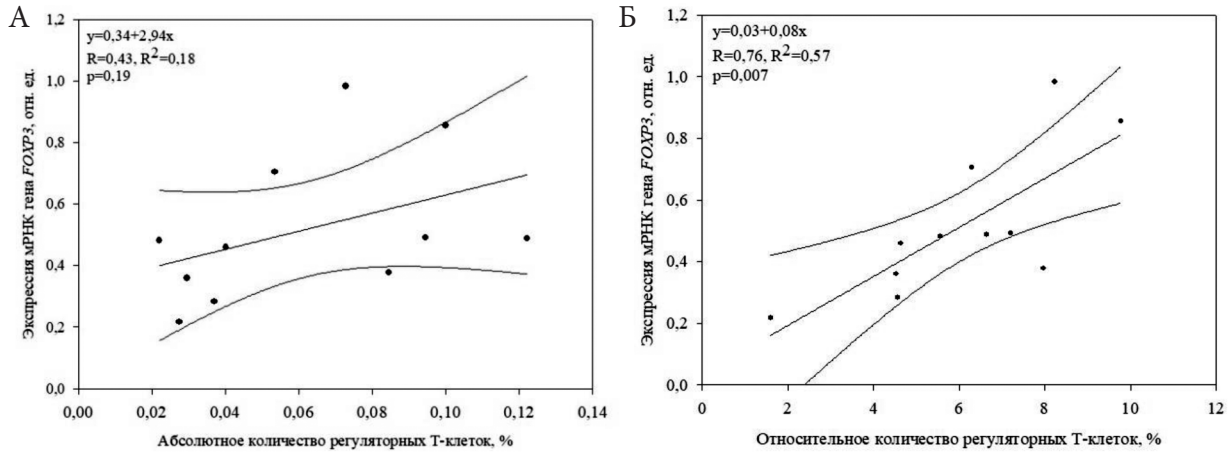


Рис. 5. Линейная регрессионная модель зависимости абсолютного (А) и относительного (Б) количества регуляторных Т-клеток от экспрессии мРНК гена *FOXP3*

Fig. 6. Linear regression model of the dependence of the absolute (A) and relative (Б) number of regulatory T cells on the expression of the mRNA of the *FOXP3* gene

Ранее сообщалось о наличии признаков иммунного дисбаланса у жителей загрязненных территорий [12], и развитии провоспалительного профиля у хронически облученных лиц в отдаленном периоде [23], а также было показано дозозависимое снижение частоты Т-хелперов 2-го типа, входящих в состав Т-хелперов центральной памяти [24]. Однако в данном исследовании спустя более 70 лет после начала хронического радиационного воздействия у облученных лиц не выявлено статистически значимых количественных изменений регуляторных Т-клеток, можно лишь отметить некоторое увеличение относительного количества Treg, связанное увеличением накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, на уровне тенденции (p=0,06). Не выявлено статистически значимых различий в экспрессии мРНК гена *FOXP3* между облученными лицами и группой сравнения. Также мы обнаружили линейную положительную зависимость экспрессии мРНК гена *FOXP3* от относительного количества регуляторных Т-клеток (p=0,007). Таким образом, полученные нами результаты косвенно подтверждают представленные в мировой литературе выводы о большей радиоустойчивости пула регуляторных Т-клеток. Однако для подтверждения полученных нами результатов требуется увеличение выборки и продолжение исследований.

Заключение

В отдаленные сроки после хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия при поглощенной дозе облучения ККМ не обнаружено статистически значимых различий содержания абсолютного и относительного количества регуляторных Т-клеток в периферической крови между облученными лицами и группой сравнения. Также не выявлено статистически значимой корреляционной связи между накопленными дозами облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов с количественными показателями регуляторных Т-клеток.

Экспрессионная активность гена *FOXP3* облученных лиц статистически значимо не отличалась от таковой в группе сравнения. Нами была обнаружена линейная зависимость экспрессии мРНК гена *FOXP3* от относительного количества регуляторных Т-клеток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sebe A, Anliker B, Rau J, Renner M. Genetisch Modifizierte Regulatorische T-Zellen: Therapiekonzepte und Ihr Regulatorischer Rahmen [Genetically Modified Regulatory T Cells: Therapeutic Concepts and Regulatory Aspects]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020;63;11:1403-1411. doi:10.1007/s00103-020-03230-8.
2. Rakebrandt N, Littringer K, Joller N. Regulatory T-cells: Balancing Protection Versus Pathology. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14343. doi:10.4414/smw.2016.14343
3. Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue Tregs. Annu Rev Immunol. 2016;34:609-633. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095948.
4. Persa E, Balogh A, Sáfrány G, Lumniczky K. The Effect of Ionizing Radiation on Regulatory T Cells in Health and Disease. Cancer Lett. 2015;368;2:252-261. doi:10.1016/j.canlet.2015.03.003.
5. Song D, Ding Y. A New Target of Radiotherapy Combined with Immunotherapy: Regulatory T Cells. Front Immunol. 2024;14:1330099. doi:10.3389/fimmu.2023.1330099.
6. Nakamura N., Kusunoki Y., Akiyama M. Radiosensitivity of Cd4 or Cd8 Positive Human T-Lymphocytes by an in Vitro Colony Formation Assay. Radiat. Res. 1990;123;2:224-227.
7. Qu Y., Jin S., Zhang A., et al. Gamma-Ray Resistance of Regulatory cd4+cd25+foxp3+ T Cells in Mice. Radiation Research. 2010;173:148-157.
8. Baba N., Rubio M., Kenins L., et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) Ligand Vaf347 Selectively Acts on Monocytes and Naive Cd4(+) Th Cells to Promote the Development Of Il-22-Secreting Th Cells. Hum. Immunol. 2012;73:795-800.
9. Gremy O., Benderitter M., Linard C. Acute and Persisting Th2-Like Immune Response after Fractionated Colorectal Gamma-Irradiation. World J. Gastroenterol. 2008;14:7075-7085.
10. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. Science. 2003;299;5609:1057-1061.
11. Haribhai D., Williams J. B., Jia S., et al. A Requisite Role for Induced Regulatory T Cells in Tolerance Based on Expanding Antigen Receptor Diversity. Immunity. 2011;35;1:109-122.
12. Beauford S.S., Kumari A., Garnett-Benson C. Ionizing Radiation Modulates the Phenotype and Function of Human CD4+ Induced Regulatory T Cells. BMC Immunol. 2020;21;36:18.
13. Аклеев А.В., Силкина Л.А., Веремеева Г.А. Радиационно-индуцированные изменения иммунитета и их возможная роль в развитии отдаленных последствий облучения че-

ловека // Радиация и риск. Бюллетень НРЭР. 1997. №10. С.137-146 [Akleyev A.V., Silkina L.A., Veremeyeva G.A. Radiation-Induced Immunity Changes and their Potential Role in the Development of Late Radiation Effects in Humans. *Radiatsiya i Risk. Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra* = Radiation & Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry. 1997;10:137-146 (In Russ.)].

14. Аклеев А.А. Иммунный статус человека в отдалённом периоде хронического радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65. №4. С. 29-35 [Akleyev A.A. Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):29-35 (In Russ.)]. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35.
15. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск, 2016. 390 с. [*Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Techi* = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk Publ., 2016. 390 p. (In Russ.)].
16. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64. №3. С.46-53 [Degteva MO, Nap′e BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bugrov NG, Krestinina LYu, Akleyev AV. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):46-53 (In. Russ.)]. doi: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
17. СанПин 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)». М., 2009. 225 с. [Sanitary Rules and Regulations Sanpin 2.6.1.2523-09. Standards of Radiation Safety (NRB-99/2009)». Moscow Publ., 2009. 225 p. (In Russ.)].
18. Котикова А.И., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Субпопуляционный состав Т-хелперов в периферической крови хронически облученных лиц в отдаленном периоде // Медицина экстремальных ситуаций. 2022. Т.24. №.2. С.65-73 [Kotikova AI, Blinova EA, Akleyev AV. Subpopulation Composition of T-Helpers in the Peripheral Blood of Persons Chronically Exposed to Radiation in the Long Term. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Extreme medicine. 2022;24(2):65-73 (In Russ.)]. doi: 10.47183/mes.2022.018.
19. Селькова М.С., Селютин А.В., Сельков С.А. Особенности содержания Т-регуляторных лимфоцитов и NK-клеток у пациентов с хроническим гепатитом С // Инфекция и иммунитет. 2012. Т.2. №4. С.715-722 [Selkova M.S., Selutin A.V., Selkov S.A. Patterns of Regulatory T-Cells and NK-Cells Levels in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Infektsiya i Immunitet* = Infection and Immunity. 2014;2;4:715-722 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2012-4-715-722.
20. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001;25;4:402-408.
21. Кодинцева Е.А., Аклеев А.А., Блинова Е.А. Цитокиновый профиль лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. №5. С.506-514 [Kodintseva E.A., Akleyev A.A., Blinova E.A. The Cytokine Profile of Chronically Irradiated People in Long Terms after the Beginning of Irradiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;5:506-514 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869803121050076.
22. Anderson BE, McNiff JM, Matte C, Athanasiadis I, Shlomchik WD, Shlomchik MJ. Recipient CD4 + T Cells that Survive Irradiation Regulate Chronic Graft-Versus-Host Disease. blood. 2004;104;5:1565-1573. doi:10.1182/blood-2004-01-0328.
23. Winzler C, Fantinato M, Giordan M, Calore E, Basso G, Messina C. CD4(+) T Regulatory Cells are More Resistant to DNA Damage Compared to CD4(+) t Effector Cells as Revealed by Flow Cytometric Analysis. Cytometry A. 2011;79;11:903-911. doi:10.1002/cyto.a.21132.
24. Pantelias G.E., Terzoudi G.I. A Standardized G2-Assay for the Prediction of Individual Radiosensitivity. Radiother. Oncol. 2011;101:28–34.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Исследование влияние хронического радиационного воздействия на состояние Т-клеточного звена иммунной системы человека».

Участие авторов. А.И. Котикова – лабораторные исследования, статистическая обработка, написание текста статьи; В.С. Никифоров – лабораторные исследования, статистическая обработка, написание текста статьи; Е.А. Блинова – написание текста статьи; А.В. Аклеев – концепция исследования, написание текста статьи, научное руководство.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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

Financing. The work was carried out as part of the: «Study on the effect of chronic radiation exposure on the state of the human T-cell immune system».

Contribution. Kotikova AI – laboratory research, statistical processing, article authoring; Nikiforov VS – laboratory research, statistical processing, article authoring; Blinova EA – article authoring; Akleyev AV – development of the research concept, scientific supervision, article authoring.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-66-74

Е.А. Кодинцева[1], А.А. Аклеев[2]

ПЕРСПЕКТИВЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ

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

[2] Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Кодинцева, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Ключевые слова: *хроническое радиационное воздействие, река Теча, лимфоциты периферической крови, пролиферативная активность, индивидуальная радиочувствительность, отдаленные эффекты облучения*

Для цитирования: Кодинцева Е.А., Аклеев А.А. Перспективы и методы исследования пролиферативного потенциала субпопуляций лимфоцитов периферической крови человека в радиационной медицине // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 66–74. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-66-74

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-66-74

E.A. Kodintseva[1], A.A. Akleyev[2]

Prospects and Methods for Studying the Proliferative Capacity of the Human Peripheral Blood Lymphocyte Subpopulations in Radiation Medicine

[1] Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

[1] Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: E.A. Kodintseva, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

CONTENT

Keywords: *chronic radiation exposure, the Techa River, peripheral blood lymphocytes, proliferative activity, individual radiosensitivity, late effects of radiation exposure*

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. Prospects and Methods for Studying the Proliferative Capacity of the Human Peripheral Blood Lymphocyte Subpopulations in Radiation Medicine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):66–74. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-66-74

Введение

Острое и хроническое воздействие ионизирующего излучения (ИИ) на многоклеточный организм инициирует каскады сложных взаимодействий между различными отделами иммунной системы. Реакции на облучение со стороны иммунной системы (преимущественно в Т-клеточном звене) регистрируются в течение многих лет после воздействия ИИ у населения прибрежных сел реки Течи и в других когортах пострадавших от радиации людей [1]. У индивидуумов с высокой радиочувствительностью повреждения стволовых клеток и клеток-предшественников иммуноцитов [2] могут приводить к изменениям физиологических реакций и развитию отдалённых эффектов, например, онкологических заболеваний [3–7], заболеваний сердечно-сосудистой системы [8] и других [9]. Роль иммунной системы в развитии таких патологических состояний не подлежит сомнению [2], однако патогенетические механизмы реали-

зации отдаленных эффектов облучения требуют более детального изучения. Поиск индикаторов повышенного риска развития индуцированных ИИ стохастических эффектов у человека также остается актуальной задачей современной радиационной медицины [10].

Исследование лимфоцитов периферической крови – удобного модельного объекта вследствие их высокой радиочувствительности и способности пролиферировать *in vivo* и *in vitro* [11], – позволяет с высокой долей вероятности судить о процессах, происходящих в других соматических клетках облученного организма. Цитотоксические эффекты, наблюдаемые после облучения в высоких дозах, доказаны, однако после воздействия малых доз ИИ преобладают слабовыраженные количественные и функциональные эффекты, которые могут оставаться компенсированными в течение длительного времени. В отдаленном периоде какое-либо дополнительное воздействие (или комплекс факторов) может проявить или усугубить такие эффекты [12]. Различные субпопуляции лимфоцитов, а также другие иммунокомпетентные клетки (ИКК) и клетки микроокружения играют неоднозначную роль в радиационно-индуцированном канцерогенезе [13]. В настоящее время описано множество методов оценки функциональной активности лимфоцитов периферической крови, однако исследование именно пролиферативного потенциала отдельных субпопуляций лимфоцитов может претендовать на роль интегрального показателя и быть полезным при изучении патогенеза отдаленных эффектов хронического низкоинтенсивного облучения с преимущественным поражением красного костного мозга (ККМ), а также при поиске маркеров индивидуальной радиочувствительности человека. Внедрение в практику метода многоцветной проточной цитометрии открывает новые возможности для радиационно-медицинских исследований. Вышеизложенное, широкий спектр методик анализа пролиферативной активности клеток, а также проблема выбора адекватной методологии исследования, наиболее подходящей для решения конкретных практических задач в области клеточной радиобиологии, определяют актуальность настоящего обзора научной литературы.

Целями работы является анализ актуальной научной информации, касающейся современных методических подходов к количественному определению пролиферирующих клеток в субпопуляциях Т-лимфоцитов человека, а также оценка перспективы их применения при обследовании лиц, подвергшихся хроническому воздействию ИИ, в период реализации канцерогенных эффектов облучения.

1. Пролиферация лимфоцитов периферической крови как интегральный показатель функциональной активности ИКК в норме и при патологических состояниях

Пролиферация лимфоцитов необходима для поддержания клеточного гомеостаза иммунной системы и корректной реализации иммунных ответов. Пролиферативный потенциал лимфоцитов периферической крови человека комплексно характеризует их функциональную активность как основных эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы. Показатель широко используется при оценке иммунного статуса в норме и при патологических состояниях (для диагностики аллергических, аутоиммунных заболеваний и др.), для анализа эффективности иммуномодуляторов и цитостатиков, в молекулярно-клеточной биологии при изучении стадий клеточного цикла и механизмов активации клеток в процессе пролиферации [14].

Способность к пролиферации в ответ на антигенную стимуляцию лежит в основе клональной экспансии периферических Т-лимфоцитов, нарушения которой в комплексе с факторами, ассоциированными с возрастом и хроническим вялотекущим воспалением (изменениями микроокружения лимфоидных органов, провоспалительным цитокиновым дисбалансом, оксидативным стрессом и другими), приобретают особую значимость в контексте исследований функции противоопухолевого иммунного надзора. Оценка способности лимфоцитов к спонтанной и индуцированной пролиферации позволяет выявить латентные изменения их функциональной активности, связанные с сублетальными повреждениями клеточных структур, которые могут не иметь явных фенотипических проявлений. Повышенная пролиферативная активность нестимулированных лимфоцитов периферической крови может рассматриваться как маркер воздействий, приводящих к стрессовым реакциям иммунной системы [15]. Низкий пролиферативный ответ свидетельствует об иммуносупрессии, вплоть до анергии лимфоцитов, и часто, но не всегда, наблюдается при патологических состояниях с аутоиммунной компонентой [14]. Функциональная активность Т-лимфоцитов, включая их способность к активации и пролиферации, может изменяться при старении, под влиянием микроокружения опухолей, при системном или локальном воспалении [16]. Например, при сокультивировании Т-лимфоцитов с супернатантами клеточных линий рака молочной железы MDA-MB-231, T47D, MCF-7, MDA-MB-453, продуцирующих растворимую форму лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (sPD-L1), показано, что sPD-L1 ингибирует пролиферацию и усиливает апоптоз Т-лимфоцитов [17].

У высших млекопитающих и человека число Т-лимфоцитов на периферии относительно постоянно. При этом каждый день из тимуса появляются новые наивные клетки. Повышенные темпы гомеостатической экспансии существуют у новорожденных, пожилых людей или взрослых людей с лимфопенией, например, при ВИЧ-инфекции и после химио- и (или) лучевой терапии [19]. Клеточный гомеостаз и динамичная регуляция количества лимфоцитов в разных субпопуляциях жестко контролируется, при этом регуляторные механизмы полностью не изучены, но роль цитокинов, апоптоза, ряда генов и рецепторов в этом процессе доказана [16].

Гомеостаз генетического аппарата критически важен для корректной реализации процессов клеточного деления, дифференцировки и жизнедеятельности. Изменения в геноме клетки могут модулировать качество ее пролиферации. Например, нарушения в генах контроля клеточного цикла могут приводить к модуляции скорости пролиферации лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) [18]. Выявлена роль гена *PERP* в поддержании численности пула периферических Т-клеток. Этот ген играет важную роль в сохранении $CD4^+$ эффекторных Т-клеток памяти, подвергающихся пролиферации, индуцированной лимфопенией. При этом сбалансированный апоптоз пролиферирующих Т-клеток важен для поддержания относительно постоянного размера пула ТЕМ-клеток и предотвращения развития аутоиммунной патологии [19]. Молекулы Bcl-2, Bim, Mcl-2 и каспаза-8 связаны с апоптозом и регуляцией популяций периферических эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти. При дефектах в генах, опосредующих апоптоз, ТЕМ-клетки с более высоким сродством к аутоантигенам имеют преимущество в выживаемости, что приводит к изменению репертуара Т-лимфоцитов [20].

Наивные Т-лимфоциты обладают способностью реагировать на специфические антигены посредством массивной пролиферации и дифференцировки в эффекторные Т-клетки, период их полужизни составляет примерно 50 сут. Для выживания наивных Т-лимфоцитов необходимы сигналы, опосредованные взаимодействием TCR-пептид-MHC и цитокинами, главным образом, ИЛ-7 [16]. Зрелые наивные клетки имеют более сильный пролиферативный ответ в присутствии ИЛ-7 [21]. Предполагается, что для активации клеток требуются значительно меньшие концентрации цитокинов, чем для их дифференцировки. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов не изменяют функции наивных Т-лимфоцитов, но обусловливают уменьшение их количества [22]. Концентрация ИЛ-7 в норме крайне низка и клетки за него конкурируют, а без достаточной стимуляции – погибают путем апоптоза. ИЛ-4, ИЛ-6, лимфопоэтин и ИЛ-7 отменяют Bcl-2-опосредованный апоптоз лимфоцитов. ИЛ-7 играет в этом процессе основную роль, являясь фактором, лимитирующим общее количество лимфоцитов. Показано, что количество лимфоцитов значительно увеличивается у мышей со сверхэкспрессией ИЛ-7 [16].

Цитокины в физиологических концентрациях обусловливают пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов (ФНОα) и натуральных киллеров (ИЛ-4, ИФНγ) посредством экспрессии генов цитокинов и их рецепторов. Провоспалительные цитокины могут снижать функциональную активность клеток, возможно, путем индукции экспрессии ингибиторных молекул или посредством активизации тирозинкиназ. Механизмы прямо противоположного влияния цитокинов по принципу обратной связи в достаточной степени неясны. При высоких уровнях ФНОα, ИФНγ, ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови гомеостатически ингибируются процессы активации и пролиферации иммуноцитов. Это не связано с инициацией апоптоза (апоптоз усиливается при пролиферации) и с дефицитом энергетического ресурса (содержание $CD71^+$ клеток снижается). Инактивация клеток провоспалительными цитокинами в высоких концентрациях может быть обусловлена снижением уровня ядерного фактора активации, стимулирующего продукцию ИЛ-2 или ускоренным шеддингом рецепторов. В качестве общего механизма ингибирующего действия цитокинов рассматривается экспрессия ингибиторов тирозинкиназ [23]. Чувствительность $CD8^+$ Т-лимфоцитов к антигенам значительно повышается, если клетки перед контактом с антигеном обрабатывались ИЛ-12, ИЛ-18 и ИФНγ [24].

2. Особенности пролиферации лимфоцитов периферической крови при действии ИИ

В облученных клетках возникает каскад событий, включая процессы повреждения и репарации ДНК, индукции гибели клеток, изменения скорости пролиферации и доли пролиферирующих клеток [25]. Значительные межиндивидуальные вариации в пролиферации лимфоцитов периферической крови обнаружены при облучении проб в высоких дозах в двух модификациях микроядерного теста, применяемых в биодозиметрии. Меньший разброс индивидуальных значений выявлен при культивировании цельной крови по сравнению с изолированными мононуклеарами, что предполагает наличие факторов пролиферации в крови, отсутствующих в культурах изолированных лимфоцитов. Вариации значений показателей при облучении в меньших дозах были обусловлены суточными ритмами и минимизировались после стандартизации условий анализа [26]. Вид излучения, режим дозирования (острое или пролонгированное воздействие) и мощность дозы ИИ оказывают существенное влияние на показатели, анализируемые в микроядерном тесте, включая пролиферацию лимфоцитов [27, 28].

На организменном уровне малые дозы радиации могут стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет, тем самым запуская перепрограммирование клеток микроокружения опухолей. Этот процесс активирует лимфатическую систему и обеспечивает выход в кровоток Т-клеток, в норме отвечающих за элиминацию онкотрансформированных клеток [29].

При воздействии малых доз ИИ блок нормальных клеток в G1-стадии клеточного цикла реализуется через активацию сигнальных путей, инициирующих синтез ДНК и клеточную пролиферацию, что рассматривается как один из механизмов адаптивного ответа [30]. В норме иммунные ответы сопровождаются физиологической пролиферацией эффекторных клонов периферических лимфоцитов и зависят от клеток микроокружения. Прогрессия первичных патологических цитогенетических клонов мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека при однократном рентгеновском облучении в дозах 80, 250 и 1000 мГр описана в экспериментах *in vitro* [31]. Механизмы подобных процессов *in vivo* при воздействии ИИ при разных дозовых диапазонах и режимах облучения, их роль в регуляции иммунных ответов непосредственно после облучения и в отдаленном периоде требуют дальнейшего изучения.

В экспериментах на мышах показано, что ИИ нарушает пролиферацию Т-клеток *in vitro* и *in vivo*. Облученная среда селезенки ограничивает пролиферацию Т-клеток в условиях с облученными клетками-стимуляторами (спленоцитами мыши CD-1). Секреторный фенотип, связанный со старением (предположительно, за счет ИЛ-10), и экспрессия p16INK4a в популяциях клеток селезенки опосредует часть ингибирующего эффекта [32].

В исследовании влияния хронического воздействия малых доз ИИ (питьевая вода с тритием в суммарных дозах 10, 100 и 2000 мГр) на частоту рака молочной железы у мышей FVB/N-Tg(MMTVneu)202Mul/J, обследованных в возрасте трех, пяти, шести и восьми месяцев, не выявлено повышения опухолевой нагрузки. Пролиферативный потенциал натуральных киллеров (НК) и Т-клеток исследовали после стимуляции и трехдневного культивирования *ex vivo*. Отмечено снижение пролиферации НК после стимуляции ИЛ-2 в группе 100 мГр через 3,5 мес; в группах 100 и 2000 мГр – через шесть месяцев; и в группе 2000 мГр – через восемь месяцев. При стимуляции ИЛ-2 пролиферация $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ снижалась через три с половиной месяца в группе 100 мГр и через шесть месяцев в группах 100 и 2000 мГр, но увеличивалась через восемь месяцев в группе 100 мГр. При анти-CD3/CD28 стимуляции наблюдалось снижение пролиферации $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов через три с половиной и шесть месяцев, для $CD3^+CD4^+$ клеток – после облучения в дозах 100 мГр и 2000 мГр. Повышенная пролиферация наблюдалась у $CD3^+CD8^+$ Т-клеток через шесть месяцев в группе с дозой 10 мГр, а также для $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов через восемь месяцев при облучении в дозе 100 мГр. Экспрессия рецептора NKG2D на НК резко снижалась через три с половиной месяца, но повышалась в более поздние сроки, в то время как экспрессия лиганда NKG2D имела противоположную тенденцию: увеличение через три с половиной месяца, затем снижение. В целом, воздействие малых доз ИИ оказывало подавляющее действие

на пролиферацию НК- и Т-клеток на ранних этапах и стимулирующее воздействие на Т-клетки на более поздних стадиях [33].

Гамма-облучение в дозах 25–30 Гр и выше необратимо угнетает пролиферацию лимфоцитов, что используется в медицине, в частности, для предотвращения трансфузионно-ассоциированной реакции «трансплантат против хозяина». При изучении роли свободных радикалов в повреждении эритроцитов в препаратах крови оценивали пролиферативную активность Т-лимфоцитов методом предельных разведений при стимуляции ФГА в смешанной культуре лейкоцитов, содержащей аллогенные клетки-стимуляторы и клетки-ответчики, а также факторы роста Т-клеток. Гамма-облучение образцов крови в дозе 25 Гр на седьмой день после заготовки ингибировало пролиферацию Т-лимфоцитов в $4{,}7\times10^4$ раза как при хранении в условиях гипоксии, так и при обычном хранении [34].

Воздействие ИИ (мощность дозы – 2 Гр/мин, доза – 10 Гр) *in vitro* модулирует фенотип индуцированных трансформирующим фактором роста 1 бета (TGFβ1) Т-регуляторных лимфоцитов и снижает их способность подавлять пролиферацию аутологичных $CD8^+$ Т-клеток. Радиационно-индуцированное угнетение супрессорной активности индуцированных Т-регуляторных $CD4^+$ лимфоцитов показано при облучении клеток в терапевтических дозах. Выжившие в течение 48 ч после облучения *in vitro* в дозе 10 Гр TGFβ1-индуцированные Т-регуляторные $CD4^+$ клетки человека менее эффективно ингибировали пролиферацию аутологичных $CD8^+$ Т-клеток при совместном культивировании. Через пять суток сокультивирования с анти-CD3/CD28 стимуляцией уровень пролиферации $CD8^+$ клеток составил 90 %, был сопоставим со спонтанной пролифераций и значимо превышал уровень в положительном контроле (74 %) [13].

Результаты исследований пролиферативного потенциала лимфоцитов периферической крови у людей, подвергшихся воздействию ИИ, представлены в доступной литературе в ограниченном количестве, при этом практически отсутствуют данные о пролиферативной активности отдельных субпопуляций лимфоцитов периферической крови человека.

На основании результатов мета-анализа установлено, что изменения пролиферативного потенциала и активации лимфоцитов периферической крови наблюдаются через один месяц после лучевой терапии при злокачественных новообразованиях пищевода и легких. В течение одного месяца после лучевой терапии у онкологических пациентов с разными диагнозами наблюдаются существенные иммунологические изменения: выраженный апоптоз и снижение числа Т-лимфоцитов, дисбаланс иммунных клеток периферической крови. Степень выраженности иммунного ответа на фоне лучевой терапии существенно зависит от типа опухоли [35]. Эти данные в целом согласуются с результатами других исследований иммунитета у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), получающими радиотерапию или комбинированное лечение [36, 37].

Отмечено снижение пролиферации лимфоцитов в ответ на стимуляцию ФГА и повышение пролиферативной активности на митоген лаконоса (сдвиг в сторону Т×2-зависимого иммунного ответа) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки. Эти изменения в комплексе с другими количественными и функциональными изменениями показателей иммунного статуса и клинико-лабораторными показателями, по мнению автора, свидетельствовали о снижении адаптационных возможностей организма и ускорении темпов физиологического старения [38].

В отдаленные сроки после начала облучения было зарегистрировано повышение частоты ускоренно пролиферирующих лимфоцитов, снижение частоты замедленно пролиферирующих клеток и увеличение частоты асимметрично делящихся (трехъядерных) клеток у хронически облученных людей из когорты реки Течи по сравнению с группой людей, не подвергавшихся техногенному облучению. Статистически значимых корреляций пролиферативного индекса от дозы облучения ККМ выявлено не было [18].

Через 1959–1961 гг. после начала хронического радиационного воздействия у жителей побережья Течи (средняя накопленная доза облучения на ККМ составила 1,15 Гр), преимущественно с лейкопенией, отмечено увеличение без дополнительной стимуляции доли $Ki\text{-}67^+$ (пролиферирующих) и $Chk2^+$ (с задержкой клеточного цикла на стадии G1/S) лимфоцитов в периферической крови по сравнению с лицами, не подвергавшимися техногенному облучению [39].

В группе хронически облученных людей с задержкой клеточного цикла ($\geq$ 1 % $Chk2^+$ лимфоцитов) доля нестимулированных $Ki\text{-}67^+$ лимфоцитов периферической крови была статистически значимо выше такого показателя в группе облученных лиц с нормальной (менее 1 %) частотой $Chk2^+$ лимфоцитов. После 42 ч инкубации с ФГА процент $Ki\text{-}67^+$ лимфоцитов в обеих группах не различался. В группе людей, имеющих повышенную частоту $Chk2^+$ лимфоцитов, абсолютное количество $CD3^+CD8^+$ клеток было значимо ниже за счет увеличения доли лиц с низкими значениями этого показателя, без изменения соотношения $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов; повышение уровней сывороточных иммуноглобулинов классов A и G, снижение активности фагоцитоза моноцитов, снижение уровней сывороточных ИЛ-2 и ИЛ-6 по сравнению с лицами, у которых частота $Chk2^+$ лимфоцитов составляла менее 1 %. Изменения пролиферативной активности лимфоцитов и отдельных иммунологических показателей наблюдались в отдаленные сроки у облученных людей без диагностированных иммунодефицитных состояний [40].

3. Методические подходы к количественному определению пролиферирующих клеток в субпопуляциях лимфоцитов периферической крови человека

Одним из первых методических подходов к оценке пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови стала реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ), разработанная в 1960–1970 гг. и до сих пор успешно применяемая в клинической лабораторной диагностике во фтизиатрии, ревматологии, иммунологии, аллергологии. Принцип анализа заключается в способности лимфоцитов трансформироваться в бластные клетки при повторном контакте с антигеном-сенсибилизатором. Оценивают спонтанный уровень бласттрансформации лимфоцитов периферической крови человека без дополнительной стимуляции и способность клеток превращаться в бласты в присутствии митогена или антигена в интервале от 24 (в модификациях методики) до 72 ч (в классическом варианте). В мазках под микроскопом считают количество лимфоцитов, перешедших в бластную форму, по отношению к общему числу посчитанных лимфоцитов (не менее 500–1000 клеток), результат выражают в процентах [15].

Высокая субъективность микроскопической оценки результатов анализа является главным ограничением

данного методического подхода. Современные модификации методики направлены на упрощение и стандартизацию технологии анализа (использование в культуральной среде аутоплазмы донора взамен сыворотки крупного рогатого скота, сокращение времени инкубации с активаторами пролиферации, использование стандартизованных антигенов и др.), а также автоматизацию учета результатов анализа (использование новых систем визуализации клеток в мазках и программных продуктов, предназначенных для автоматического распознавания нормальных лимфоцитов и бластов на основе характерных морфологических признаков и т.п.) [15].

Метод оценки пролиферативной активности по включению меченного тритием тимидина является «золотым стандартом» при анализе пролиферации клеток, в частности, лимфоцитов периферической крови человека. Суть анализа заключается в культивировании лимфоцитов *in vitro* в течение 72 ч в присутствии митогена. После митогенной стимуляции в течение от 6–8 до 18 ч клетки культивируются в среде с добавлением метил-^{3}H-тимидина, который избирательно включается в ДНК делящихся клеток. Сигнал от бета-частиц трития (количество импульсов в минуту) детектируется минимум для трех идентичных проб сцинтилляционным счетчиком и пропорционален количеству пролиферирующих клеток. Индекс стимуляции равен отношению среднего арифметического сигнала культуры клеток, стимулированных митогеном, к сигналу культуры нестимулированных клеток. Метод имеет ряд модификаций (например, микропланшетный вариант или культивирование клеток в «висячих каплях»), легко поддается стандартизации, является точным и высокочувствительным, но имеет ограничения, препятствующие его широкому применению в практике. Использование радиоактивных соединений в лабораториях законодательно регламентировано и требует наличия квалифицированного персонала и специально оборудованных помещений, соблюдения технологических процедур и специальных правил безопасной работы и охраны труда, создания условий безопасного хранения реагентов и утилизации отходов [41]. Оба классических метода не позволяют одновременно идентифицировать фенотип и функциональную активность пролиферирующих Т-клеток [42].

Ограничения классических методов стимулировали разработку альтернативных методик анализа пролиферативной активности клеток. Предлагались различные методологические подходы с использованием ядерного белка Ki-67 в качестве маркера пролиферации клеток, например, иммуноферментный анализ [43], иммуногистохимический анализ [44], а также подходы с использованием альтернативных маркерных ядерных [45] и ядрышковых [46] белков. При высокой специфичности сложность стандартизации иммунохимических методов остается их основным недостатком.

Соотношение уровня пролиферации лимфоцитов и продукции цитокинов взаимосвязано. На основе классической РБТЛ была разработана методика определения способности мононуклеарных клеток к спонтанной и активированной ФГА в течение 48 ч продукции ИЛ-2, которая позже неоднократно модифицировалась с применением других митогенов и расширением спектра анализируемых цитокинов. Было показано, что уровень пролиферации мононуклеарных клеток можно достоверно оценить после стимуляции конканавалином А (КонА) по уровню ИЛ-2 на вторые сутки и ИФНγ – на пятые сутки, а изменения цитокинового профиля характеризуют функциональную активность Тх1 и Тх2 [47].

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) позволяет оценивать спонтанную и индуцированную пролиферативную активность лимфоцитов по уровню стабильных мРНК, характерных для генов отдельных цитокинов, например, генов *IL-2* и *IL-2RA* или других генов, конститутивно экспрессирующихся в процессе клеточного деления. Профили экспрессии мРНК и белка для цитокинов ИЛ-2 и ИФНγ в стимулированных КонА клетках совпадают, а в РБТЛ со стимуляцией КонА через трое суток экспрессия мРНК гена *IFNγ* наиболее точно отражает уровень пролиферации лимфоцитов [47]. Основным преимуществом метода оценки пролиферативной активности мононуклеарных клеток по экспрессии генов является возможность отследить функциональные связи между генами и их белковыми продуктами. Данный подход в отношении специфических генов, например, гена *FDXR* и некоторых других, рассматривается как один из перспективных методов биодозиметрии при воздействии ИИ в диапазоне малых доз [48, 49]. К ограничениям метода следует отнести высокую индивидуальную вариабельность экспрессии цитокиновых генов, нестабильность мРНК многих цитокинов и значительные различия в динамике экспрессии генов цитокинов в ответ на разные митогены, что в комплексе пока создает значительные проблемы для унификации таких методических подходов.

Проблема стандартизации при оценке пролиферативного потенциала клеток успешно решается при использовании методов проточной цитометрии. Использование связывающихся с ДНК флуорохромов (например, йодистого пропидия и 7-AAD) позволяет оценить процент клеток в пробе, находящихся на стадиях клеточного цикла G1/G0, S и G2/M, для более точного разделения фаз анализируют уровни циклинов. Ядерные белки Ki-67 и/или PCNA, меченные флуоресцирующими агентами, позволяют количественно определить покоящиеся и/или вступившие в клеточный цикл клетки, а моноклональные антитела к специфически фосфорилированным формам гистона H3 – разделить клетки на стадии покоя или митоза. Модифицированные нуклеотиды (5-бром-20-дезоксиуридин или BrdU или аналоги) могут применяться для маркировки клеток в S-фазе [50]. Перечисленные выше цитометрические подходы дают возможность идентифицировать фенотип и пролиферацию клеток, но не подходят для сортировки жизнеспособных клеток и дальнейшей оценки их функциональной активности, поскольку включают стадии фиксации и пермеабилизации [42].

Мембранные или цитоплазматические витальные флуорохромы позволяют оценить количество последовательно пройденных митотических делений клеток за счет равномерного распределения мембраны и цитоплазмы исходной клетки между дочерними в процессе деления [50]. Так, метод оценки клеточной пролиферации с использованием карбоксифлуоресцеина сукцинимидилового эфира (КФСЭ) в качестве метки позволяет оценить в пробе процент пролиферирующих клеток на каждом цикле пролиферации и посчитать число делений (циклов) по двукратному уменьшению внутриклеточного содержания красителя при каждом делении. Следует учитывать необходимость предварительной инкубации клеток с флуорохромом и тщательной отмывки перед *in vitro* стимуляцией митогенами, а также несовместимость флуорохромов с подобными механизмами действия с магнитной сепарацией клеток [42]. Доказана точность, сходимость и воспроизводимость метода с использованием КФСЭ в сравнении с методом оценки

пролиферативной активности по включению меченного тритием тимидина. Метод КФСЭ может одновременно применяться для оценки доли клеток, экспрессирующих поверхностные мембранные маркеры, и процента жизнеспособных клеток [41], однако для расширения потенциала методики необходим проточный цитометр с большим количеством каналов регистрации флюоресценции и оборудование для разделения клеток.

В последнее десятилетие идет активный поиск мембранных клеточных молекул – маркеров пролиферации лимфоцитов. Мембранная молекула CD71 (рецептор трансферрина 1) рассматривается как маркер активации/пролиферации *in vitro* мононуклеарных клеток периферической крови человека [51]. CD71 является ключевым регулятором транспорта железа в клетки посредством связывания и интернализации его лиганда трансферрина. Ионы железа необходимы клеткам для активации циклин-зависимых киназ, синтеза дезоксирибонуклеотидов и железосерных кластеров митохондрий, а истощение внутриклеточного депо железа приводит к блокаде клеточного цикла в G1/S и апоптозу лимфоцитов [53]. Экспрессия CD71 на поверхности лимфоцитов прямо коррелирует с содержанием белка Ki-67 в ядрах Т-клеток, стимулированных *in vitro* [52] и с результатами КФСЭ-анализа [42], что позволяет выделять Т-клетки, пролиферирующие/активированные *in vitro*. Оценка экспрессии двух мембранных молекул – CD71 и CD98 (гликопротеин, тяжелая цепь (CD98hc) которого участвует в передаче сигналов интегрина, а легкая – контролирует транспорт аминокислот) – может быть использована в качестве полного аналога КФСЭ-метода для идентификации и выделения только пролиферирующих Т-лимфоцитов [42]. Анализ пролиферативного потенциала клеток по экспрессии ими ключевых мембранных молекул является простым и надежным, легко сочетается с сепарацией, обеспечивает сохранность клеток, может быть стандартизован и автоматизирован, а палитра современных флуорохромов обеспечивает широкий потенциал применения такого подхода при исследованиях пролиферативного потенциала клеток у биологических объектов разных таксонов.

Заключение

Реакция лимфоцитов на стимуляцию *in vitro* в значительной мере отражает клеточные реакции *in vivo* и является высокоинформативным показателем, комплексно отражающим гомеостаз генетического аппарата клеток, способность к нормальному функционированию, активации и ответам на митогенную или антигенную стимуляцию. В большинстве ранее выполненных работ исследовалась пролиферативная активность общего пула лимфоцитов периферической крови или клеток в культуре, однако наибольший интерес при изучении патогенетических механизмов отдаленных эффектов воздействия ИИ на человека представляет избирательная оценка пролиферативной активности субпопуляций клеток-эффекторов иммунных ответов. В ходе реализации радиационно-индуцированных канцерогенных эффектов пролиферативный потенциал основных субпопуляций Т-клеток ($CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$) может рассматриваться в качестве одного из перспективных комплексных показателей индивидуальной реакции организма человека на хроническое техногенное облучение с преимущественным поражением ККМ, а его отклонения от референсных значений (один из признаков иммунодефицитных состояний) у облученных людей – в качестве одного из факторов риска развития радиационно-индуцированных ЗНО.

Современные методические подходы к количественному определению пролиферирующих клеток в субпопуляциях Т-лимфоцитов человека на основе многоцветной проточной цитометрии достаточно разнообразны и позволяют решать широкий спектр научных и прикладных задач. Качество результатов, полученных такими методами, сопоставимо с методом оценки пролиферативной активности по включению тимидина, меченного тритием, который является «золотым стандартом» при анализе пролиферативной активности клеток. Метод оценки доли пролиферирующих/активированных лимфоцитов периферической крови в целевых субпопуляциях клеток, основанный на экспрессии CD71, крайне перспективен при изучении патогенетических аспектов отдаленных эффектов облучения. Он позволяет не только определять долю делящихся/активированных клеток в целевых субпопуляциях лимфоцитов периферической крови, но также открывает дополнительные возможности для изучения функциональной активности и судьбы клеток, экспрессирующих сопряженные с пролиферацией молекулы, но не вступивших в митоз. Эта особенность методики может быть чрезвычайно полезной при поиске маркеров индивидуальной радиочувствительности человека в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия.

Благодарности

Авторы благодарят ведущего специалиста отдела Базы данных «Человек» Н. В. Старцева.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аклеев А.А. Иммунный статус человека в отдаленном периоде хронического радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65. №4. С. 29-35. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35
2. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза у жителей прибрежных сел реки Течи // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В.Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. С. 166-194. DOI: 10.7868/ S0869803117020060.
3. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т.13. №3. С. 6-17. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
4. Boulton F. Ionising Radiation and Childhood Leukaemia Revisited // Medicine, Conflict, and Survival. 2019 V.35. No.2. P.144-170. DOI: 10.1080/13623699.2019.1571684.
5. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. Radiation Research. 2017. V.187. No.5. P.513-537. DOI: 10.1667/RR14492.1.
6. Иванов В.К., Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е., Меняйло А.Н., Карпенко С.В., Ловачёв С.С., Корело А.М., Власов О.К., Щукина Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди населения регионов России, загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2021. Т.30. №1. С. 131-146. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-131-146.
7. Zhuntova GV, Azizova TV, Grigoryeva ES. Risk of Stomach Cancer Incidence in a Cohort of Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation. PLoS ONE 2020. V.15. No.4. e0231531. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231531 (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1371/journal.pone.0231531.
8. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950-2015 годы // Радиационная гигиена. 2019. Т.12. №1. С. 52-61. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61.
9. Tang FR, Loganovsky K. Low Dose or Low Dose Rate Ionizing Radiation-Induced Health Effect in the Human. Journal of Environmental Radioactivity. 2018. V.192. P.32-47. DOI: 10.1016/j.jenvrad.2018.05.018.
10. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Re-

port to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations, 2021. 244 p.
11. Al Fares E, Sanikidze T, Kalmakhelidze S, Topuria D, Mansi L, Kitson S, Molazadeh M. The Alleviating Effect of Herniarin Against Ionizing Radiation-Induced Genotoxicity and Cytotoxicity in Human Peripheral Blood Lymphocytes. Current Radiopharmaceuticals. 2022. V.15. No.2. P.141-147. DOI: 10.2174/1874471014666211012104808.
12. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, Martin OA, Rödel F, Schaue D. Low Dose Ionizing Radiation Effects on the Immune System. Environment International. 2021. No.149. P.106212. Available at: https:// www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0265931X1830362X?via%3Dihub (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
13. Beauford SS, Kumari A, Garnett-Benson C. Ionizing Radiation Modulates the Phenotype and Function of Human CD4+ Induced Regulatory T Cells. BMC Immunology. 2020. No.21. P.18. Available at: https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12865-020-00349-w#article-info (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1186/s12865-020-00349-w.
14. Burrack AL, Martinov T, Fife BT. T Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes. Frontiers in Endocrinology. 2017. No.8. P.43. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723426/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.3389/fendo.2017.00343.
15. Манина И.В., Сергеев В.Ю., Голубцова Н.В., Сергеев А.Ю. Модификация реакции бласттрансформации лимфоцитов для применения в аллергологической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Т.17. №2. С. 88-92. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-88-92.
16. Moro-García MA, Mayo JC, Sainz RM, Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. Frontiers in Immunology. 2018. No.9. P.339. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839096/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.3389/fimmu.2018.00339.
17. Han B, Dong L, Zhou J, Yang Y, Guo J, Xuan Q, Gao K, Xu Z, Lei W, Wang J, Zhang Q. The Clinical Implication of Soluble PD-L1 (sPD-L1) in Patients with Breast Cancer and its Biological Function in Regulating the Function of T Lymphocyte. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2021. No.70. P.2893-2909. DOI: 10.1007/s00262-021-02898-4.
18. Соколова А.С., Ахмадуллина Ю.Р. Оценка кинетики пролиферации ФГА-стимулированных *in vitro* лимфоцитов у хронически облученных людей // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т.5. №4(15). С. 46-49.
19. Zhou Y, Leng X, Mo C, Zou Q, Liu Y, Wang Y. The P53 Effector Perp Mediates the Persistence of CD4+ Effector Memory T Cell Undergoing Lymphopenia-Induced Proliferation. Immunology Letters. 2020. No.224. P.14-20. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.05.001.
20. Ellestad KK, Anderson CC. Two Strikes and You're Out? The Pathogenic Interplay of Coinhibitor Deficiency and Lymphopenia-Induced Proliferation. Journal of Immunology. 2017. V.198. No.7. P.2534-2541. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601884.
21. Kim HK, Waickman AT, Castro E, Flomerfelt FA, Hawk NV, Kapoor V, Telford WG, Gress RE. Distinct IL-7 Signaling in Recent Thymic Emigrants Versus Mature Naive T Cells Controls T Cell Homeostasis. European Journal of Immunology. 2016. V.46. No.7. P.1669-1680. DOI: 10.1002/eji.201546214.
22. Markwart R, Condotta SA, Requardt RP, Borken F, Schubert K, Weigel C, Bauer M, Griffith TS, Förster M, Brunkhorst FM, Badovinac VP, Rubio I. Immunosuppression After Sepsis: Systemic Inflammation and Sepsis Induce a Loss of Naive T Cells but no Enduring Cell-Autonomous Defects in T Cell Function. PLoS One. 2014. V.9. No.12. e115094. Available at: https:///www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277344/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1371/journal. pone.0115094.
23. Патракеева В.П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови // Экология человека. 2015. №12. С. 28–33.
24. Raué HP, Beadling C, Haun J, Slifka MK. Cytokine-Mediated Programmed Proliferation of Virus-Specific CD8(+) Memory T Cells. Immunity. 2013. V.38. No.1. P.131-139. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.09.019.
25. Салеева Д.В., Рождественский Л.М., Раева Н.Ф., Воробьева Е.С., Засухина Г.Д. Механизмы противоопухолевого действия малых доз радиации, связанные с активацией защитных систем клетки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. №1. С. 15-18. DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18.
26. Bertucci A, Wilkins RC, Lachapelle S, Turner HC, Brenner DJ, Garty G. Comparison of Isolated Lymphocyte and Whole Blood-Based CBMN Assays for Radiation Triage. Cytogenetic and Genome Research. 2024. V.163. No.3-4. P.110-120. DOI: 10.1159/000533488
27. Garty G, Royba E, Repin M, Shuryak I, Deoli N, Obaid R, Turner HC, Brenner DJ. Sex and Dose Rate Effects in Automated Cytogenetics. Radiation Protection Dosimetry. 2023. V.199. No.14. P.1495-1500. DOI: 10.1093/rpd/ncac286.
28. Royba E, Repin M, Balajee AS, Shuryak I, Pampou S, Karan C, Wang YF, Lemus OD, Obaid R, Deoli N, Wuu CS, Brenner DJ, Garty G. Validation of a High-Throughput Dicentric Chromosome Assay Using Complex Radiation Exposures. Radiation Research. 2023. V.199. No.1. P.1-16. DOI: 10.1667/RADE-22-00007.1.
29. Herrera FG, Romero P, Coukos G. Lighting up the Tumor Fire with Low-Dose Irradiation. Trends in Immunology. 2022. V.43(3):173-179. DOI: 10.1016/j.it.2022.01.006.
30. Rusin M, Ghobrial N, Takacs E, Willey JS, Dean D. Changes in Ionizing Radiation Dose Rate Affect Cell Cycle Progression in Adipose Derived Stem Cells. PLoS One. 2021. V.16. No.4. e0250160. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078807/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1371/journal.pone.0250160.
31. 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. Цитогенетический анализ клеточной линии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека при длительном культивировании после воздействия рентгеновского излучения в малых и средних дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 5–14. DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-5-14.
32. Palacio L, Goyer ML, Maggiorani D, Espinosa A, Villeneuve N, Bourbonnais S, Moquin-Beaudry G, Le O, Demaria M, Davalos AR, Decaluwe H, Beauséjour C. Restored Immune Cell Functions upon Clearance of Senescence in the Irradiated Splenic Environment. Aging Cell. 2019. V.18. No.4. e12971. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612633/-(Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1111/acel.12971.
33. Khan AUH, Blimkie M, Yang DS, Serran M, Pack T, Wu J, Kang J-Y, Laakso H, Lee S-H, Le Y. Effects of Chronic Low-Dose Internal Radiation on Immune-Stimulatory Responses in Mice. International Journal of Molecular Sciences. 2021. No.22 P.7303. Available at: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306076/ Accessed 30 April 2024. DOI: 10.3390/ijms22147303.
34. Sowemimo-Coker SO, Fast LD. Effects of Hypoxic Storage on the Efficacy of Gamma Irradiation in Abrogating Lymphocyte Proliferation and on the Quality of Gamma-Irradiated Red Blood Cells in Additive Solution 3. Transfusion. 2021. V.61. No.12. P.3443-3454. DOI: 10.1111/trf.16683.
35. Wang Q, Li S, Qiao S, Zheng Z, Duan X, Zhu X. Changes in T Lymphocyte Subsets in Different Tumors Before and After Radiotherapy: A Meta-analysis Frontiers in Immunology. 2021. No.12. P.648652. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242248/ Accessed 30 April 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648652.
36. Busato F, Khouzai BE, Mognato M. Biological Mechanisms to Reduce Radioresistance and Increase the Efficacy of Radiotherapy: State of the Art. International Journal of Molecular Sciences. 2022. No.23. P.10211. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499172/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.3390/ijms231810211.
37. Duan WH, Jin LY, Cai ZC, Lim D, Feng ZH. 2-Hexyl-4-Pentylenic Acid (HPTA) Stimulates the Radiotherapy-Induced Abscopal Effect on Distal Tumor through Polarization of Tumor-associated Macrophages. Biomedical and Environmental Sciences. 2021. V.34. No.9. P.693-704. DOI: 10.3967/bes2021.097.
38. Алтухова Н.А. Клинико-лабораторные критерии ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Автореф. дис. … канд. биол. наук. СПб., 2005. 24 с.
39. Маркина Т.Н., Аклеев А.В., Веремеева Г.А. Пролиферативная активность и клеточный цикл лимфоцитов периферической крови (ЛПК) человека в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия // Радиация и риск. 2011. Т.20. № 1. С. 50-58.
40. Аклеев А.А., Блинова Е.А., Долгушин И.И. Митотическая активность лимфоцитов и иммунный статус человека в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия // Иммунология. 2018. Т.39. №4. С. 202-207. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-202-207.
41. Faivre L, Lecouflet L, Liu W-Q, Khadher I, Lahaie C, Vidal M, Legouvello S, Beaumont J-L, Bierling P, Rouard H, Birebent B. Quality Control of Extracorporeal Photochemotherapy: Proliferation Assay Using CFSE Validated According to ISO 15189:2007 Standards. Cytometry: Part B. 2015. V.88. B. P.30-39. DOI: 10.1002/cytob.21188.
42. Elias G, Ogunjimi B, Van Tendeloo V. Tracking Dye-Independent Approach to Identify and Isolate *in vitro* Expanded T Cells. Cytometry: Part A. 2019. V.95. No.10. P.1096-1107. DOI: 10.1002/cyto.a.23867.
43. Frahm SO, Zott B, Dworeck C, Steinmann J, Neppert J, Parwaresch R. Improved ELISA Proliferation Assay (EPA) for the Detection of in Vitro Cell Proliferation by a New Ki-67-Antigen Directed Monoclonal Antibody (Ki-S3). Journal of Immunological Methods. 1998. V.211. No.1-2. P.43-50. DOI: 10.1016/s0022-1759(97)00175-0.
44. Булычева Т.И., Дейнеко Н.Л., Григорьев А.А. Иммуногистохимическая оценка стимуляции лимфоцитов фитогемагглютинином реакции бласттрансформации лимфоцитов с моноклональными антителами Ki-67 // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т.59. №7. С. 51-54.
45. Frahm SO, Rudolph P, Dworeck C, Zott B, Heidebrecht H, Steinmann J, Neppert J, Parwaresch R. Immunoenzymatic Detection of the New Proliferation Associated Protein P100 by Means of a Cellular ELISA: Specific Detection of Cells in Cell Cycle Phases S, G2 and M. Journal of Immunological Methods. 1999. V.223. No.2. P.147-153. DOI: 10.1016/s0022-1759(98)00217-8.
46. Малышева М.В., Моралева А.А., Дейнеко Н.Л., Булычева Т.И., Зацепина О.В. Сравнительный анализ экспрессии ключевых белков ядрышка в лимфоцитах периферической крови здоровых доноров, активированных к пролиферации *in vitro* // Иммунология. 2010. Т.31. № 1. С. 13-17.
47. Чулкина М.М., Трофимов Д.Ю., Кофиади И.А., Алексеев Л.П., Савилова А.М. Комплексный анализ кинетики экспрессии мРНК цитокинов в реакции бластной трансформации с митогеном КонА // Иммунология. 2014. Т.36. №6. С. 306-312.
48. Vosoughi H, Azimian H, Khademi S, Rezaei AR, Najafi-Amiri M, Vaziri-Nezamdoost F, Bahreyni-Toossi MT. PHA Stimulation May Be Useful for FDXR Gene Expression-Based Biodosimetry. Iranian Journal

of Basic Medical Sciences. 2020. No.23. P.449-453. DOI: 10.22038/ijbms.2020.42350.9997.
49. Schüle S, Hackenbroch C, Beer M, Muhtadi R, Hermann C, Stewart S, Schwanke D, Ostheim P, Port M, Scherthan H, Abend M. Ex-Vivo Dose Response Characterization of the Recently Identified EDA2R Gene after Low Level Radiation Exposures and Comparison with FDXR Gene Expression and the γH2AX Focus Assay. International Journal of Radiation Biology. 2023. V.99. No.10. P.1584-1594. DOI: 10.1080/09553002.2023.2194402.
50. Кудрявцев И.В., Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Черешнев В.А. Применение метода проточной цитофлуориметрии для оценки пролиферативной активности клеток в медико-биологических исследованиях // Российский иммунологический журнал. 2012. Т.6(14), №3(1). С. 21-40.
51. Schwab L, Michel G, Bein G, Hackstein H. CD71 Surface Analysis of T Cells: a Simple Alternative for Extracorporeal Photopheresis Quality Control. Vox Sang. 2020. V.115. No.1. P.81-93. DOI: 10.1111/vox.12850.
52. Younes SA, Talla A, Pereira Ribeiro S, Saidakova EV, Korolevskaya LB, Shmagel KV, Shive CL, Freeman ML, Panigrahi S, Zweig S, Balderas R, Margolis L, Douek DC, Anthony DD, Pandiyan P, Cameron M, Sieg SF, Calabrese LH, Rodriguez B, Lederman MM. Cycling CD4+ T Cells in HIV Infected Immune Nonresponders Have Mitochondrial Dysfunction. Journal of Clinical Investigation. 2018. V.128. No.11. P.5083-5094. DOI: 10.1172/JCI120245.
53. Марченко Д.М., Сайдакова Е.В. Новые маркеры для исследования пролиферации Т-лимфоцитов человека // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2021. №4. С. 316-323. DOI: 10.17072/1994-9952-2021-4-316-323.

REFERENCES

1. Akleyev AA. Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):29-35 (In Russ.). DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35.
2. Akleyev AV, Varfolomeyeva TA. *Sostoyanie Gemopoeza u Zhiteley Pribrezhnykh Sel Reki Techi* = Status of Hematopoiesis in Residents of the Techa Riverside Villages. Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Ed. A.V.Akleyev. Chelyabinsk, *Kniga* Publ., 2016. P. 166-194 (In Russ.). DOI: 10.7868/ S0869803117020060.
3. Krestinina LYu, Silkin SS, Mikryukova LD, Epifanova SB, Akleyev AV. Solid Cancer Incidence Risk in the Ural Cohort of the Accidentally Exposed Population: 1956–2017. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2020;13(3):6-17 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
4. Boulton F. Ionising Radiation and Childhood Leukaemia Revisited. Medicine, Conflict, and Survival. 2019;35(2):144-170. DOI: 10.1080/13623699.2019.1571684.
5. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. Radiation Research. 2017;187(5):513-537. DOI: 10.1667/RR14492.1.
6. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SYu, Maksyutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Lashkova OE, Menyailo AN, Karpenko SV, Lovachev SS, Korelo AM, Vlasov OK, Shchukina NV, Ivanov SA, Kaprin AD. Assessment of Radiation Risks of Malignant Neoplasms among the Population of Russian Regions Contaminated with Radionuclides as a Result of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2021;30(1):131-146 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-131-146.
7. Zhuntova GV, Azizova TV, Grigoryeva ES. Risk of stomach cancer incidence in a cohort of Mayak PA workers occupationally exposed to ionizing radiation. PLoS ONE 2020;15(4):e0231531. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231531. (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1371/journal.pone.0231531.
8. Krestinina LYu, Silkin SS, Degteva MO, Akleyev AV. Risk Analysis of the Mortality from the Diseases of the Circulatory System in the Ural Cohort of Emergency-Irradiated Population for the Years 1950–2015. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2019;12(1):52-61 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61.
9. Tang FR, Loganovsky K. Low Dose or Low Dose Rate Ionizing Radiation-Induced Health Effect in the Human. Journal of Environmental Radioactivity. 2018;192:32-47. DOI: 10.1016/j.jenvrad.2018.05.018.
10. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations, 2021. 244 p.
11. Al Fares E, Sanikidze T, Kalmakhelidze S, Topuria D, Mansi L, Kitson S, Molazadeh M. The Alleviating Effect of Herniarin Against Ionizing Radiation-Induced Genotoxicity and Cytotoxicity in Human Peripheral Blood Lymphocytes. Current Radiopharmaceuticals. 2022;15(2):141-147. DOI: 10.2174/1874471014666211012104808.
12. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, Martin OA, Rödel F, Schaue D. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. Environment International. 2021;149:106212. Available at: https:// www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0265931X1830362X?via%3Dihub. Accessed 30 April 2024. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
13. Beauford SS, Kumari A, Garnett-Benson C. Ionizing Radiation Modulates the Phenotype and Function of Human CD4+ Induced Regulatory T Cells. BMC Immunology. 2020;21:18. Available at: https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12865-020-00349-w#article-info. (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1186/s12865-020-00349-w.
14. Burrack AL, Martinov T, Fife BT. T Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes. Frontiers in Endocrinology. 2017;8:343. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723426/ Accessed 30 April 2024. DOI: 10.3389/fendo.2017.00343.
15. Manina IV, Sergeev VYu, Golubtsova NV, Sergeev AYu. Lymphocytes Blast-Transformation Reaction: Modification for Allergological Practice. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy. 2018;17(2):88-92 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-88-92.
16. Moro-García MA, Mayo JC, Sainz RM, Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. Frontiers in Immunology. 2018;9:339. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839096/ Accessed 30 April 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00339.
17. Han B, Dong L, Zhou J, Yang Y, Guo J, Xuan Q, Gao K, Xu Z, Lei W, Wang J, Zhang Q. The Clinical Implication of Soluble PD-L1 (sPD-L1) in Patients with Breast Cancer and its Biological Function in Regulating the Function of T Lymphocyte. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2021;70:2893-2909. DOI: 10.1007/s00262-021-02898-4.
18. Sokolova AS, Akhmadullina YR. Evaluation of the Proliferation Kinetics of PHA-Stimulated Lymphocytes of Chronically Exposed Individuals. *Vestnik Soveta Molodykh Uchenykh i Spetsialistov Chelyabinskoy Oblasti* = Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. 2016;5(4-15):46-49. (In Russ.).
19. Zhou Y, Leng X, Mo C, Zou Q, Liu Y, Wang Y. The P53 Effector Perp Mediates the Persistence of CD4+ Effector Memory T Cell Undergoing Lymphopenia-Induced Proliferation. Immunology Letters. 2020;(224):14-20. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.05.001.
20. Ellestad KK, Anderson CC. Two Strikes and You're Out? The Pathogenic Interplay of Coinhibitor Deficiency and Lymphopenia-Induced Proliferation. Journal of Immunology. 2017;198(7):2534-2541. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601884.
21. Kim HK, Waickman AT, Castro E, Flomerfelt FA, Hawk NV, Kapoor V, Telford WG, Gress RE. Distinct IL-7 Signaling in Recent Thymic Emigrants Versus Mature Naive T Cells Controls T Cell Homeostasis. European Journal of Immunology. 2016;46(7):1669-1680. DOI: 10.1002/eji.201546214.
22. Markwart R, Condotta SA, Requardt RP, Borken F, Schubert K, Weigel C, Bauer M, Griffith TS, Förster M, Brunkhorst FM, Badovinac VP, Rubio I. Immunosuppression After Sepsis: Systemic Inflammation and Sepsis Induce a Loss of Naive T Cells but no Enduring Cell-Autonomous Defects in T Cell Function. PLoS One. 2014;9(12):e115094. Available at: https:///www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277344/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1371/journal. pone.0115094.
23. Patrakeeva VP. Cytokine Regulation of Proliferative Activity of Peripheral Blood Cells. *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2015;12:28-33. (In Russ.).
24. Raué HP, Beadling C, Haun J, Slifka MK. Cytokine-Mediated Programmed Proliferation of Virus-Specific CD8(+) Memory T Cells. Immunity. 2013;38(1):131-139. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.09.019.
25. Saleeva DV, Rozhdestvenskiy LM, Raeva NF, Vorobyeva ES, Zasukhina GD. Mechanisms of Antitumor Activity of Low Doses of Radiation Associated with Activation of Cells' Defense System. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):15–18. (In Russ.). DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18.
26. Bertucci A, Wilkins RC, Lachapelle S, Turner HC, Brenner DJ, Garty G. Comparison of Isolated Lymphocyte and Whole Blood-Based CBMN Assays for Radiation Triage. Cytogenetic and Genome Research. 2024;163(3-4):110-120. DOI: 10.1159/000533488
27. Garty G, Royba E, Repin M, Shuryak I, Deoli N, Obaid R, Turner HC, Brenner DJ. Sex and Dose Rate Effects in Automated Cytogenetics. Radiation Protection Dosimetry. 2023;199(14):1495-1500. DOI: 10.1093/rpd/ncac286.
28. Royba E, Repin M, Balajee AS, Shuryak I, Pampou S, Karan C, Wang YF, Lemus OD, Obaid R, Deoli N, Wuu CS, Brenner DJ, Garty G. Validation of a High-Throughput Dicentric Chromosome Assay Using Complex Radiation Exposures. Radiation Research. 2023;199(1):1-16. DOI: 10.1667/RADE-22-00007.1.
29. Herrera FG, Romero P, Coukos G. Lighting up the Tumor Fire with Low-Dose Irradiation. Trends in Immunology. 2022;43(3):173-179. DOI: 10.1016/j.it.2022.01.006.
30. Rusin M, Ghobrial N, Takacs E, Willey JS, Dean D. Changes in Ionizing Radiation Dose Rate Affect Cell Cycle Progression in Adipose Derived Stem Cells. PLoS One. 2021;16(4):e0250160. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078807/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1371/journal.pone.0250160.
31. Nikitina VA, Astrelina TA, Nugis VYu, Kobzeva IV, Lomonosova EE, Suchkova YuB, Malivanova TF, Brunchukov VA, Usupzhanova DYu, Brumberg VA, Rastorgueva AA, Dobrovolskaya EI, Karaseva TV, Kozlova MG, Pustovalova MV, Chigasova AK, Vorobyeva NYu, Osipov AN, Samonlov AS. Cytogenetic Analysis of the Cell Line of Multipotent Human Mesenchymal Stromal Cells during Long-Term Cultivation after Exposure to X-Ray Radiation at Low and Medium Doses. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and

Radiation Safety. 2023;68(1):5-14. (In Russ.). DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-5-14.
32. Palacio L, Goyer ML, Maggiorani D, Espinosa A, Villeneuve N, Bourbonnais S, Moquin-Beaudry G, Le O, Demaria M, Davalos AR, Decaluwe H, Beauséjour C. Restored Immune Cell Functions upon Clearance of Senescence in the Irradiated Splenic Environment. Aging Cell. 2019;18(4):e12971. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612633/-(Accessed 30 April 2024). DOI: 10.1111/acel.12971.
33. Khan AUH, Blimkie M, Yang DS, Serran M, Pack T, Wu J, Kang J-Y, Laakso H, Lee S-H, Le Y. Effects of Chronic Low-Dose Internal Radiation on Immune-Stimulatory Responses in Mice. nternational Journal of Molecular Sciences. 2021;22:7303. Available at: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306076/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.3390/ijms22147303.
34. Sowemimo-Coker SO, Fast LD. Effects of Hypoxic Storage on the Efficacy of Gamma Irradiation in Abrogating Lymphocyte Proliferation and on the Quality of Gamma-Irradiated Red Blood Cells in Additive Solution 3. Transfusion. 2021;61(12):3443-3454. DOI: 10.1111/trf.16683.
35. Wang Q, Li S, Qiao S, Zheng Z, Duan X, Zhu X. Changes in T Lymphocyte Subsets in Different Tumors Before and After Radiotherapy: a Meta-analysis Frontiers in Immunology. 2021;12:648652. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242248/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.3389/fimmu.2021.648652.
36. Busato F, Khouzai BE, Mognato M. Biological Mechanisms to Reduce Radioresistance and Increase the Efficacy of Radiotherapy: State of the Art. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23:10211. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499172/ (Accessed 30 April 2024). DOI: 10.3390/ijms231810211.
37. Duan WH, Jin LY, Cai ZC, Lim D, Feng ZH. 2-Hexyl-4-Pentylenic Acid (HPTA) Stimulates the Radiotherapy-Induced Abscopal Effect on Distal Tumor through Polarization of Tumor-associated Macrophages. Biomedical and Environmental Sciences. 2021;34(9):693-704. DOI: 10.3967/bes2021.097.
38. Altukhova NA. *Kliniko-Laboratornye Kriterii Uskoreniya Tempov Stareniya Uchastnikov Likvidatsii Posledstviy Avarii na ChAES* = Clinical and Laboratory Criteria for Accelerating the Rate of Aging of Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. Extended abstract of candidate's thesis in Biol. St. Petersburg, 2005. 24 p. (In Russ.).
39. Markina TN, Akleyev AV, Veremeyeva GA. Proliferative Activity and Cell Cycle of Peripheral Blood Lymphocytes (PBL) at Late Time after Chronic Radiation Exposure in Man. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2011;20(1):50-58. (In Russ.).
40. Akleyev AA, Blinova EA, Dolgushin II. Mitotic Activity of Lymphocytes and Immunological Status of Man at Later Time Points after Chronic Radiation Exposure. *Immunologiya* = Immunology. 2018;39(4):202-207. (In Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-202-207.
41. Faivre L, Lecouflet L, Liu W-Q, Khadher I, Lahaie C, Vidal M, Legouvello S, Beaumont J-L, Bierling P, Rouard H, Birebent B. Quality Control of Extracorporeal Photochemotherapy: Proliferation Assay Using CFSE Validated According to ISO 15189:2007 Standards. Cytometry. Part B. 2015;88B:30-39. DOI: 10.1002/cytob.21188.
42. Elias G, Ogunjimi B, Van Tendeloo V. Tracking Dye-Independent Approach to Identify and Isolate *in vitro* Expanded T Cells. Cytometry. Part A. 2019;95(10):1096-1107. DOI: 10.1002/cyto.a.23867.
43. Frahm SO, Zott B, Dworeck C, Steinmann J, Neppert J, Parwaresch R. Improved ELISA Proliferation Assay (EPA) for the Detection of in Vitro Cell Proliferation by a New Ki-67-Antigen Directed Monoclonal Antibody (Ki-S3). Journal of Immunological Methods. 1998;211(1-2):43-50. DOI: 10.1016/s0022-1759(97)00175-0.
44. Bulycheva TI, Deyneko NL, Grigor'eva AA. The Immune Cytochemical Evaluation of Reaction of Phytohemagglutinin Stimulation of Lymphocytes with Monoclonal Antibodies Ki-67. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = Clinical Laboratory Diagnostics. 2014;59(7):51-54. (In Russ.).
45. Frahm SO, Rudolph P, Dworeck C, Zott B, Heidebrecht H, Steinmann J, Neppert J, Parwaresch R. Immunoenzymatic Detection of the New Proliferation Associated Protein P100 by Means of a Cellular ELISA: Specific Detection of Cells in Cell Cycle Phases S, G2 and M. Journal of Immunological Methods. 1999;223(2):147-153. DOI: 10.1016/s0022-1759(98)00217-8.
46. Malisheva MV, Moraleva AA, Deyneko NL, Bulycheva TI, Zatsepina OV. Comparative Analysis of the Expression of Key Nucleolar Proteins in Peripheral Blood Lymphocytes of Healthy Donors Activated for Proliferation *in Vitro*. *Immunologiya* = Immunology. 2010;31(1):13-17. (In Russ.).
47. Chulkina MM, Trofimov DYu, Kofiadi IA, Alekseev LP, Savilova AM. Comparative Analysis of Different Cytokines and Transcription Factors mRNA Expression in Lymphocytes Activated by ConA. I*mmunologiya* = Immunology. 2014;35(6): 306-312. (In Russ.).
48. Vosoughi H, Azimian H, Khademi S, Rezaei AR, Najafi-Amiri M, Vaziri-Nezamdoost F, Bahreyni-Toossi MT. PHA Stimulation May Be Useful for FDXR Gene Expression-Based Biodosimetry. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2020;(23):449-453. DOI: 10.22038/ijbms.2020.42350.9997.
49. Schüle S, Hackenbroch C, Beer M, Muhtadi R, Hermann C, Stewart S, Schwanke D, Ostheim P, Port M, Scherthan H, Abend M. Ex-Vivo Dose Response Characterization of the Recently Identified EDA2R Gene after Low Level Radiation Exposures and Comparison with FDXR Gene Expression and the γH2AX Focus Assay. International Journal of Radiation Biology. 2023;99(10):1584-1594. DOI: 10.1080/09553002.2023.2194402.
50. Kudryavtsev IV, Zurochka AV, Khaydukov SV, Chereshnev VA. Application of the Flow Cytometry Method to Assess the Proliferative Activity of Cells in Biomedical Research. *Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Immunology. 2012;6-14(3-1):21-40 (In Russ.).
51. Schwab L, Michel G, Bein G, Hackstein H. CD71 Surface Analysis of T Cells: a Simple Alternative for Extracorporeal Photopheresis Quality Control. Vox Sang. 2020;115(1):81-93. DOI: 10.1111/vox.12850.
52. Younes SA, Talla A, Pereira Ribeiro S, Saidakova EV, Korolevskaya LB, Shmagel KV, Shive CL, Freeman ML, Panigrahi S, Zweig S, Balderas R, Margolis L, Douek DC, Anthony DD, Pandiyan P, Cameron M, Sieg SF, Calabrese LH, Rodriguez B, Lederman MM. Cycling CD4+ T Cells in HIV Infected Immune Nonresponders Have Mitochondrial Dysfunction. Journal of Clinical Investigation. 2018;128(11):5083-5094. DOI: 10.1172/JCI120245.
53. Marchenko DM, Saydakova EV. Novel Puman T Cell Proliferation Markers. *Vestnik Permskogo Universiteta. Biologiya* = Bulletin of Perm University. Series Biology. 2021;(4):316-323. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2021-4-316-323.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного контракта ФМБА России по теме «Оценка медико-биологических эффектов хронического радиационного воздействия и механизмов их развития для оптимизации методологий раннего выявления последствий облучения» (Иммуногемопоэз-24).

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Кодинцева Е.А. – разработала концепцию статьи, подготовила первый вариант документа, прочитала и согласовала последний вариант рукописи. Аклеев А.А. – разработал концепцию статьи, выполнил научное редактирование, прочитал и утвердил последний вариант рукописи.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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

Financing. This study was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia: "Evaluation of the medical and biological effects of chronic radiation exposure and mechanisms of their development to improve the methods for early detection of exposure effects" (Immunohematopoiesis-24)".

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. Kodintseva E. A. – conceived and designed the study, prepared the first draft of the article, read and approved the final version before publication. Akleyev A. A. – conceived and designed the study, scientific editing, read and approved the final version before publication.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, И.Г. Дибиргаджиев, Т.М. Буланова

СРАВНЕНИЕ РИСКА ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ, ШАХТЕРОВ УРАНОВЫХ РУДНИКОВ И ДРУГИХ ПРОФЕССИЙ С РИСКОМ ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ (МЕТА-АНАЛИЗЫ)

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

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govorilga@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на тысячи исследований и порядка 150 мета-анализов для эффектов пассивного курения (‘Second Hand Smoking’ – SHS) по рискам смертности от отдельных заболеваний, для смертности от всех причин (all causes) имеется на два порядка меньше работ и всего один мета-анализ Lv X. et al, 2015.
На основе сформированной выборки работ (поиск в MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, Elibrary, Google и в списках литературы источников) по смертности all causes вследствие SHS для воздействия на взрослых (18 публикаций; 1984–2014 гг.) выполнен систематический обзор, объединяющий анализ и мета-анализ соответствующего риска (Relative Risk, RR; odds ratio, OR и Hazard Ratio, HR), значение которого составило 1,14 (95 % доверительные интервалы: 1,10, 1,19). Это значение по градации рисков (R. Monson, 1980, 1990) является «неопределяемым», но при сравнении с рисками смертности от профессиональных факторов весьма значимо.
Путем поиска через названные системы, а также в поддерживаемой базе данных, собрана подборка мета- и pooled-анализов по стандартизованному отношению смертности (Standardized Mortality Ratio) для all causes применительно к различным видам деятельности, включая вредные/опасные профессии. Для ряда профессий ранее были выполнены собственные мета-анализы.
Из 20 рассматриваемых типов занятости только пять (25 %) были сравнимы по рискам или несколько выше индекса общей смертности от SHS (по нарастающей величины риска: шахтеры угольных шахт, пылевые экспозиции, воздействие асбеста, бета-нафтиламина и производство асбоцемента). Для 70 % рассмотренных профессий риск смерти оказался статистически значимо ниже, чем от SHS (пилоты, работники ядерной индустрии, врачи, деревообрабатывающая промышленность, производство хлопкового текстиля, воздействие акрилонитрила, военные, производство каучука, химическая индустрия, производство органических растворителей, водители, работа с химикатами для защиты растений, воздействие Hg, Cd, Pb, Cu и шахтеры урановых рудников). Только для немногих профессий был возможен «Эффект здорового работника»: пилоты, ядерная индустрия, военные и шахтеры; менее ожидаемо – водители и врачи.
Таким образом, опасность смерти от SHS выше риска для большинства вредных/опасных профессий, включая ядерную индустрию и урановые шахты. Это свидетельствует, с одной стороны, об особой опасности SHS и необходимости усиления мероприятий по ограничению курения, в том числе на подведомственных ФМБА России предприятиях. С другой стороны, тот факт, что для большинства вредных/опасных типов занятости риски смертности ныне меньше или сравнимы с рисками от SHS, может отражать высокий уровень охраны труда и прогресс в его организации.
Важность и общественно-социальная значимость настоящего исследования эффекта SHS, дополняющего и корректирующего более ранний мета-анализ (Lv X. et al, 2015), в том, что использован индекс риска общей смертности, то есть конечный показатель, в отличие от рисков смертности от отдельных патологий или ситуаций.

Ключевые слова: *пассивное курение, мета-анализы, риски смертности от всех причин, вредные и опасные типы занятости, ядерная индустрия, урановые рудники*

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М. Сравнение риска общей смертности для работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников и других профессий с риском пассивного курения (мета-анализы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 75–86. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, I.G. Dibirgadzhiev, T.M. Bulanova

Comparison of the Total Mortality Risk for Nuclear Workers, Uranium Miners and other Occupations with the Risk of Passive Smoking (Meta-Analysis)

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

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

Despite thousands of studies and about 150 meta-analyses for the effects of second hand smoking (SHS) on the mortality risks from individual diseases for mortality from all causes there are two orders of magnitude less work and only one meta-analysis Lv X. et al, 2015.
Based on a selected sample of works (search in MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, Elibrary, Google and reference lists of sources) on all cause mortality due to SHS for exposure to adults (18 publications; 1984–2014), a systematic review, combined analysis and meta-analysis of the appropriate risk (Relative Risk, RR; odds ratio, OR and Hazard Ratio, HR), the value of which was 1.14 (95 % confidence intervals: 1.10, 1.19). This value according to the gradation of risks (R. Monson, 1980, 1990) is ‘indeterminable’, but when compared with the risks of mortality from occupational factors, it is very significant.
By searching through these systems, as well as in the supported database, a selection of meta- and pooled analyzes on the Standardized Mortality Ratio (SMR) for all causes with reference to various kinds of activity, including harmful/dangerous trades was collected. For a number of professions, their own meta-analyses have previously been performed.

Of the 20 employment types considered, only five (25 %) were comparable in risk to or slightly higher than the SHS total mortality index (in increasing magnitude of risk: coal miners, dust exposure, asbestos exposure, beta-naphthylamine, and asbestos cement production). For 70 % of rhazardous/harmful occupations reviewed, the risk of death was statistically significantly lower than from SHS (pilots, nuclear workers, physicians, wood processing, cotton textile production, acrylonitrile exposure, military, rubber production, chemical industry, organic solvent production, drivers, working with plant protection chemicals, exposure to Hg, Cd, Pb, Cu and uranium miners). Only for a few professions was the 'Healthy Worker Effect' possible: pilots, the nuclear workers, the military and, less expectedly, drivers and physicians. Thus, the risk of death from SHS is higher than the risk for most hazardous/harmful occupations, including the nuclear industry and uranium mines. This indicates, on the one hand, the special danger of SHS and the need to strengthen measures to limit smoking, including at enterprises subordinate to the FMBA of Russia. On the other hand, the fact that for most hazardous occupations the mortality risks are now lower or comparable to the risks from SHS may reflect the high level of occupational safety and health and progress in its organization.
The importance and public-social significance of this study, which complements and corrects the earlier meta-analysis of the SHS effect (Lv X. et al, 2015), is that the risk index of overall mortality, all causes, was used, that is, the final index, in contrast from the risks of mortality from individual pathologies or situations.

Keywords: *passive smoking, meta-analyses, standardized mortality ratio, risks of mortality from all causes, harmful and hazardous types of employment*

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiev IG, Bulanova TM. Comparison of the Total Mortality Risk for Nuclear Workers, Uranium Miners and other Occupations with the Risk of Passive Smoking (Meta-Analysis). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):75–86. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86

Введение

Рейтинги самых вредных/опасных профессий, официальные и неофициальные

Вопрос о том, какие профессии самые вредные, был поднят еще Гиппократом. Он впервые получил ответ в статистических таблицах 1851 г. в Великобритании (Registrar-General, 1851; Ogle W., 1855; ссылки и краткую историческую справку см. в наших работах [1–3]). С тех пор рейтинги самых вредных/опасных профессий составляются как официальными организациями различных стран, так и путем опросов профессионалов, журналистов и населения («Топ 9», «Топ 10», «Топ 25» и т.п.; можно найти в Интернете). Например, согласно Роспотребнадзору, в 2018 г. по показателю заболеваемости (а заболеваемость и смертность в целом связаны [4]) первое место в «антирейтинге» профессий занимала добыча полезных ископаемых (включая, понятно, шахты), второе – обрабатывающая промышленность, а третье – транспорт и хранение (цитировано по [5]). Сходные рейтинги для США (US Bureau of Labor Statistics) на 2022 г. демонстрируют первое место для кровельщиков, второе – для рыболовства и охоты, третье – для строительных трейдеров, а четвертое и пятое – для летного состава и водителей. В десятку вошли и металлурги, и механизаторы в шахтах [6]. По другим рейтингам США пилоты и бортинженеры находятся на втором месте, а на третьем – горная и нефтегазовая промышленности [7], а на первом месте – шахтеры [8].

В обыденном и обыденно-научном сознании (то есть у научных специалистов иного профиля) наиболее опасными либо вредными профессиями среди перечисленных являются, понятно, шахтеры и пилоты, а также лесорубы и бурильщики, в то время как кровельщики явно менее на слуху (см. в Интернете). Если же опросить специально, назвав, скажем, профессию «работники ядерной индустрии» (то есть персонал энергетического, оружейного и транспортного ядерных комплексов [9]), а также спросить про урановые рудники, то таковые типы занятости наверняка найдут свой высочайший рейтинг опасности и вредности («на урановые рудники»; «облучаться», «народятся мутанты»), равно как и химическая промышленность («на химию»).

Однако реальность может быть иной.

Риски смертности и их индексы

Ранее нами в цикле синтетических исследований (обзор, систематический обзор, объединяющий анализ, мета-анализ, pooled-анализ[1]) была исследована относительная смертность представителей ряда профессий сравнительно с населением в целом [1–3, 15]. Использовался индекс «стандартизованное отношение смертности» ('Standardized Mortality Ratio'; SMR; миниобзоры см. в [1, 2]), который представляет собой средневзвешенное отношение частоты смертности от той или иной причины либо патологии по выделенным возрастным стратам в изучаемой группе (профессиональной и пр.) к соответствующим частотам смертности для соответствующих страт некой стандартной популяции (так как смертность зависит от возраста). В качестве таковой наиболее часто выбирается генеральная популяция (население) [1–3].

Исторически SMR долго являлся самым важным показателем риска для профессиональных воздействий, однако позже он был вытеснен индексом относительного риска (Relative Risk; RR). Это связано с «эффектом здорового работника» ('Healthy worker effect'; HWE; вмешивающийся фактор – конфаундер), обусловленно-

[1] От обычного обзора систематический (с мета-анализом или без него) отличается формулировкой точной цели, конкретикой поиска и отбора источников, полнотой собранных исследований на тему и оценкой качества работ [10]. Для синтеза данных разных исследований служат мета-анализ и pooled-анализ. Мета-анализ представляет собой суммирование (с учетом особых подходов включения и взвешивания источников по размеру выборок и дисперсии), а затем статистическую обработку конечных результатов отдельных работ, в то время как pooled-анализ при подобной обработке оперирует совокупностью первичных данных из каждой работы. Второй подход адекватнее, но является более трудным (требует оригиналов публикаций, в то время как мета-анализ может выполняться по данным только из рефератов) [11]. Нами используется также так называемый «объединяющий анализ» ('combined analysis', наш термин применительно к методу [2, 12]), который состоит в обычной оценке средней тенденции (Mean; Median) после удаления из выборки выпадающих величин. Отличается, понятно, от мета-анализа и pooled-анализа, и применяется тогда, когда нельзя получить данные о разбросах вариант. Таким образом, можно говорить о трех синтетических подходах (по нарастанию доказательности): combined analysis, meta-analysis и pooled-analysis. В западных источниках термин 'combined analysis' иногда (редко) используется как синоним мета- и pooled-анализа или (часто) в неспецифичном смысле (просто объединение какой-то группы данных). Систематический обзор, мета- и pooled-анализы рассматриваются в эпидемиологии и доказательной медицине как высший уровень доказательности («второй уровень») [10, 11], однако еще выше («третий уровень») находятся umbrella review (то есть «зонтичный обзор» – обзор систематических обзоров; overview) и, соответственно, мета-анализ мета-анализов (мета-мета-анализ) [13, 14].

го тем, что ряд типов селекций (в том числе самоотбор) либо отсевов при занятии трудными и/или вредными профессиями приводят к тому, что популяция работников оказывается в целом здоровее по разным показателям, чем генеральная, в которую входят нетрудоспособные, увечные, безработные, что приводит к ущербности контроля. Поэтому для оценки рисков профессиональных факторов контрольная группа формируется в рамках опытной, но – с наименьшим уровнем экспозиции (индекс RR). Это, однако, не всегда можно выполнить, поскольку не всегда есть возможность дифференцировать группу по уровням воздействия. И в качестве универсальной оценки в таких случаях остается широко распространенный доныне индекс SMR, причем продолжительность жизни – Life expectancy (то есть критерий благополучия по положениям ВОЗ) – обратно пропорциональна этому показателю и есть формульные аппроксимации (подробнее см. в [1–3]). Так, несмотря на высокий HWE для персонала ядерной индустрии, индекс SMR для этого контингента используется зарубежными авторами повсеместно [3].

Рейтинги профессий по показателям HWE и SMR

Исходя из индекса SMR, возможно составление рейтинга вредных/опасных типов занятости, что и было выполнено нами ранее на основе сформированной базы данных (более 700 публикаций) по SMR применительно к смертности от всех причин (далее, если не указано иное, ‘all causes’) и от всех раков для разных производств и типов занятости [1, 2, 15]. Выявились неожиданности: во-первых, HWE по общей смертности встречался далеко не всегда, а только для половины типов занятости, во-вторых – по частоте HWE лидировали, помимо космонавтов/астронавтов и пилотов, также врачи и работники нефтяной и нефтехимической промышленности [1], а также работники ядерной индустрии [3]. Не было обнаружено увеличения смертности водителей [2]. Наиболее же редко HWE имел место при контактах с пылью, асбестом и самыми токсичными тяжелыми металлами [1]. Максимальные SMR all causes (то есть по общей смертности) были выявлены для работы в шахтах, при пылевых экспозициях, работе с бета-нафтиламином (использовался при производстве красителей) и с асбестом [3, 15]. Все это в целом укладывается в упомянутые «антирейтинги» Роспотребнадзора [5]: добывающая и обрабатывающая промышленности и строительство. Для рейтингов опасных профессий США также совпадает добывающая индустрия, включая шахтеров [6–8].

Относительность профессиональных рисков смертности на фоне обыденной жизни. Пассивное курение

С одной стороны, величина SMR all causes для ряда названных особо вредных/опасных профессий оказывается выше единицы (то есть риск выше, чем у населения). Но, с другой стороны, насколько она выше по эпидемиологической градации, по шкале рисков (R. Monson, 1980; 1990 [16])? Насколько риски даже асбестовых экспозиций, воздействия пыли в рудниках и на производствах, химических токсикантов и канцерогенов, превышают риски непрофессиональных факторов обыденной жизни? И насколько сравнимы с ними риски ионизирующего излучения? Внимание здесь привлекает пассивное курение (‘Second Hand Smoking’; далее SHS)[2].

Исследования эффектов SHS долгое время не проводились, и только в 1986 г. [19] и в 2006 г. [20] были опубликованы обобщающие сообщения Surgeon General USA[3] на тему SHS; равно как в 2004 г. – соответствующий документ Международного агентства по изучению рака (IARC 2004) [21]. Ныне накоплено много данных (тысячи работ) по эффектам SHS, реализовавшихся в большом числе обзоров, систематических обзоров, в порядка 150 мета- и pooled-анализах и даже в нескольких мета-мета-анализах (см. прим. 1) [20, 21] для ряда показателей. Но подавляющее большинство исследований SHS посвящено рискам смертности/инцидентности от конкретных патологий, среди которых основные – рак легкого и болезни системы кровообращения. Если для смертности от таковых опубликованы сотни и тысячи работ, то для смертности *от всех причин* применительно к воздействию SHS – порядка двух десятков, и всего один мета-анализ от Lv X. et al, 2015 [22], уже относительно давний и отчасти не совсем удовлетворительный (подробнее ниже).

Однако именно смертность *от всех причин* (all causes) и является интегральным, конечным показателем и благополучия, и продолжительности жизни, а не смертность от отдельных патологий, даже вносящих основной вклад в общую смертность (как болезни системы кровообращения и раки). Это и логически, и идеологически так: ранее [1] нами приводился пример с мутацией по гену апоптоза *p53*, при наличии которой увеличивается продолжительность жизни престарелых (после 85 лет), но смертность от рака учащается в 2,5 раза. Уже отсюда ясно, насколько показатель SMR all causes значимее, чем SMR для всех раков. Одно дело для подвергающимся воздействию SHS знать, что у них может повыситься смертность на сколько-то процентов от *какой-то болезни* (пусть и частой), и совсем другое дело знать, что их *смертность* как таковая увеличится на сколько-то процентов или даже десятков процентов.

В связи с недостаточностью интегральных, как бы «табельных» данных по рискам смертности от всех причин как результата SHS, в представленном исследовании был выполнен систематический обзор, объединяющий и мета-анализ соответствующего материала. Полученные риски сравнивались с рисками смертности для ряда профессий, в том числе вредных/опасных, но взятыми не из отдельных исследований, а из мета- и pooled-анализов. Часть таких синтетических исследований опубликована, а часть выполнена нами в предыдущих работах [2, 3, 15].

Ранее нами было проведено сравнительное исследование рисков смертности от всех раков, рака легкого и болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии и как эффекта SHS. Оказалось, что чтобы достичь рисков SHS по этим типам заболеваний, работникам ядерной индустрии необходимо получать дозы облучения от 129–183 мЗв до 1,07–6,0 Зв, а такие дозы накапливает очень малая часть данного контингента [23]. Однако сравнение с эффектами SHS рисков по *общей смертности* для подобных контингентов, а также шахтеров урановых рудников (подведомственные ФМБА России предприятия), равно как и для иных профессий, проведено не было.

[2] Понятие о пассивном курении и сам термин были введены в 1936 г. Fritz Lickint (Германия) [17], хотя идея об этом повреждающем факторе была высказана ранее, в 1928 г., E. Schonherr (также Германия) [18].

[3] Главный представитель общественного здравоохранения США; иногда называется также «Главный военный хирург США» (имеет звание вице-адмирала). Начиная с 1964 г. под этим авторством публикуются обширные сообщения Минздрава США о последствиях курения в различных аспектах, которые (сообщения) имеют мировое значение [19, 20].

Цель и задачи исследования

Цель и идея исследования состояли в том, чтобы собрать возможно более полную выборку работ по рискам общей смертности для различных профессий, в том числе работников ядерной индустрии и шахтеров урановых рудников (причем на наивысшем эпидемиологическом уровне оценок этих рисков – мета- или pooled-анализы) и определить, насколько они отличаются от рисков такого фактора обыденной жизни, как SHS.

Достижение цели предусматривало две основные *задачи*:

а) Проведение мета-анализа по наиболее полным на настоящий момент данным для получения интегрального риска смертности all causes для SHS.

б) Поиск наиболее обобщенных данных по рискам (SMR) all causes для различных профессий, включая вредные/опасные производства (в виде мета- или pooled-анализов). В случае отсутствия таковых среди опубликованных – использование данных более ранних собственных синтетических исследований.

Следует отметить, что мета-анализ рисков смертности all causes при воздействии SHS, впервые выполненный здесь с учетом всех данных (в том числе не включенных или искаженных в единственном таком мета-анализе, от 2015 г. [22]), представляет самостоятельный интерес, а его результаты, как бы «табельные» по риску, имеют практическую значимость для общественного здравоохранения.

Материал и методы

Поиск и отбор источников по изучаемому эффекту SHS

Исследования по влиянию SHS на смертность all causes выявляли через MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, Google и путем скрининга списков литературы в обнаруженных источниках (в частности, в диссертации Hill S., 2003 [24] и в упоминавшемся мета-анализе Lv X. et al, 2015 [22]). Поисковые конструкции включали, в сочетании с “all causes” (сочетания в двойных кавычках поисковые системы опознают как единое целое), все англоязычные синонимы для SHS [19–24] (и PubMed): “passive smoking(smoke)”, “involuntary smoking(smoke)”, “secondhand smoking(smoke)”, “second hand smoking(smoke)”, “environmental tobacco smoke(smoking)” и “environmental smoke(smoking)”.

Русскоязычные публикации искали через Elibrary и через Google (на [«пассивное курение» + «общая смертность» + elibrary]). По теме ничего не было найдено; единственным выявленным отечественным источником по эпидемиологическим рискам SHS являлась работа сотрудников Онкоцентра им. Н.Н. Блохина Zaridze D. et al, 1998 [25], которая посвящена инцидентности рака легкого у супруг курящих мужей. Многие из иных отечественных источников, посвященных SHS, являлись «нарративными» (обычными) обзорами (см. прим. 1), порой полубеллетристическими.

Среди обнаруженных работ отбирали:

а) Те, в которых имели дело с эффектами SHS на взрослых (дома, на работе, редко в общественных местах), но вне исследований эффектов SHS на детей, включая *in utero* [19–22]. Впрочем, для рисков *общей смертности* подобных публикаций для детей и не обнаружено (не считая воздействия на беременных [19–22, 24]), за единственным исключением (см. ниже).

б) Работы, в которых имелись численные оценки показателей риска: RR, отношения шансов (odds, OR) и отношения рисков (Hazard Ratio, HR). HR и RR имеют единую суть, а при низкой частоте эффекта OR ≈ RR [26].

Поиск и отбор мета- и pooled-анализов по рискам для вредных производств

Поиск проводили, во-первых, через указанные выше поисковые системы и базы на сочетания терминов, отражающих профессиональные воздействия (далее приведено число источников при поиске в PubMed от 27.04.2024; meta-analysis и pooled-analysis являются там синонимами): [“standardized mortality ratio”(or SMR)&occupational&meta-analysis] – 32/78 (во многих случаях аббревиатура ‘SMR’ означала иное).

Во-вторых, на основе названной нашей базы данных по SMR all causes (и SMR от всех раков) для разных типов занятости [1–3, 15] осуществляли полнотекстовой поиск на необходимые термины и их сочетания (программа Archivarius-3000; Likasoft, ver. 4.21).

Методика мета-анализа и статистическая обработка материала

Мета-анализы выполняли с помощью программы WinPepi (ver. 11.60; J. Abramson; Israel). Программа оценивает гетерогенность выборки по коэффициентам ‘Higgins and Thompson’ (*H*). Показатель *H* менее 1,2 свидетельствует о гомогенности выборки, а свыше 1,5 – о выраженной гетерогенности. Величина I^2 отражает % вариант в выборке, атрибутивных гетерогенности [27]. При наличии гетерогенности из двух статистических моделей мета-анализа (Fixed-effect и Random-effect) рекомендуется выбирать вторую, что часто и имеет место для медико-биологических исследований [11].

Модуль программы для мета-анализа требует наличия оценок риска и величины их доверительных интервалов ±95 % (Confidence interval; CI).

Программа WinPepi позволяет рассчитывать ±95 % CI для отношения либо частот смертности/инцидентности, либо числа Observed к числу Expected случаев смерти/инцидентов. В WinPepi имеются также опции для расчета OR ±95 % CI и для определения статистической значимости отличий между средними величинами с учетом 90 и 95 % CI.

С помощью WinPepi есть возможность анализировать и публикационное смещение (publication bias) по ‘Regression asymmetry test’ для Funnel plot от M. Egger с соавторами [28, 29]; для величины p <0,1 [так] [28, 29] можно говорить о подозрении на указанный bias. Хотя интерпретация ассиметрии Funnel plot может быть и иной (высокая гетерогенность выборки, недостаточное качество включенных маломасштабных исследований, случайности и пр. [29]).

Перед выполнением мета-анализов выборки анализировали на выпадающие величины по критерию Шовене (Chauvenet’s criterion [30]).

Статистическую обработку, расчет корреляций и построение диаграммы осуществляли с помощью программы Statistica, ver. 10.

Результаты и обсуждение

Систематический обзор, объединяющий анализ и мета-анализ по риску смертности от всех причин вследствие SHS

Выборка найденных исследований, судя по результатам поиска, полная вкупе с необходимыми данными представлена в табл. 1 (последовательность источников – в алфавитном порядке по первому автору публикации). Отображать собранные работы также в виде Forest plot не кажется необходимым; все данные по рискам видны в самой табл. 1.

Таблица 1

Выборка источников по определению риска смертности от всех причин после воздействия SHS различных типов

A sample of sources to determine the risk of all cause mortality after different types of SHS exposure

Source and group country(ies)	Cohort (women, %)	End of follow-up	SHS type exposure/ indication	RR, HR or OR (±95 % CI)	Risk increase, %
Bridevaux P-O, et al. Rev Med Suisse. 2006;2(87):2611–5. Switzerland (only abstract)	No data	No data	No data	No data: 'All-cause mortality (+15 %)'	15
Batty GD, et al. Epidemiol Community Health. 2014;68(12):1200–3. UK. Adjusted for age, socioeconomic, alcohol, physical activity, educational, body mass etc	1090 (0)	2009	SHS was assessed using salivary cotinine	HR (fully adjusted): 1,53 (1,1; 2,08). Dose – effect relationship	53
Same source	1433 (100)	2009	SHS was assessed using salivary cotinine	HR (fully adjusted): 0,96 (0,66; 1,39). Dose – effect relationship	–4
Gallo V, et al. Epidemiology. 2010;21(2):207–14. Pooled: France, Italy, Netherlands, Germany, Sweden, Denmark, Norway. Adjusted for age, sex, education, physical activity, body mass etc	69,870 (38)	2004–2007; accepted mean 2006	SHS at home	HR (fully adjusted): 1,02 (0,92; 1,12). Dose – effect relationship	2
Same source	57,534 (81)	2006	SHS at work	HR (fully adjusted): 0,95 (0,84; 1,08). Dose – effect relationship	–5
Same source	111,698 (88)	2006	SHS at childhood	HR (fully adjusted): 0,98 (0,91; 1,05)	–2
Garland C, et al, 1985. USA. Adjusted for age, systolic blood pressure, cholesterol, obesity index etc	695 (100)	1983	SHS at home	OR*: 1,21 (0,47; 3,14)	21
Hamer M, et al. J Am Coll Cardiol. 2010;56(1):18–23. UK. Adjusted for age, sex, physical activity, social status, survey location etc	13,443 (52)	2003–2004; accepted 2004	SHS was assessed using salivary cotinine	High SHS, HR (fully adjusted): 1,27 (0,89; 1,81). Dose – effect relationship	27
He J. et al. Chest. 2012;142(4):909–18. China. Adjusted for age, marital, occupation, education, diastolic blood pressure, cholesterol etc	910 (52)	2011	SHS at home, in the workplace or both	RR (adjusted): 1,72 (1,29; 2,20). Dose – effect relationship	72**
Hill SE, et al. Am J Epidemiol. 2007;165(5):530–40. New Zealand. Adjusted for age, ethnicity, marital, and socioeconomic	1981–1984: 72,504 (0)	1984	SHS at home	RR (adjusted): 1,17 (1,05; 1,30)	17
Same source	1981–1984: 147,822 (100)	1984	SHS at home	RR (adjusted): 1,06 (0,97; 1,16)	6
Same source: updated Hill SE, 2003 [24]. New Zealand. Adjusted for age, ethnicity, marital, and socioeconomic	1996–1999: 131,163 (0)	1999	SHS at home	RR (adjusted): 1,16 (1,04; 1,30)	16
Same source	1996–1999: 194,958 (100)	1999	SHS at home	RR (adjusted): 1,28 (1,16; 1,42)	28
Hole DJ, et al. Brit Med J. 1989;299(6696):423–7.; update Gillis CR, et al. Eur J Respir Dis Suppl. 1984:133:121–6. UK (Scotland). Adjusted for age, sex, social class, diastolic blood pressure, cholesterol and body mass	2455 (73) – Table IV	1985	SHS at home	RR (abstract): 1,27 (0,95; 1,70). Dose – effect relationship	27
Humble C, et al. Am J Public Health. 1990;80(5):599–601. USA. Adjusted for age, cholesterol, blood pressure, and body mass	511 (100). Black and white	1980	SHS at home	RR (adjusted): 1,39 (0,99; 1,94)	39
Kim J, et al. Sci Rep. 2023;13(1):Article 3878. 11 p. USA. Adjusted for age, sex, race/ethnicity, alcohol etc	Cross-sectional study. 52,737 (Table 1; sum)	2018	SHS status not specified/ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	HR: 1,103 (1,10; 1,106)	10
Kvaavik E, et al., 2021 [31]. UK. Adjusted for age, sex, physical activity, blood pressure etc	36,584 (54). Pooled cohort	2008	SHS was assessed using salivary cotinine. Data for 10 ng/mL	HR (adjusted): 1,46 (1,16; 1,83). Dose – effect relationship	46
McGhee SM, et al. Brit Med J. 2005;330(7486):287–8. Hong Kong. Adjusted for age, education, and sex	5601 (45)	No data	SHS at home	OR: 1,34 (1,12; 1,61). Dose – effect relationship	34
Rostron B. Nicotine Tob Res. 2013;15(10):1722–8. USA. Adjusting for age, sex, race/ethnicity, educational, alcohol, body mass, high blood pressure etc	5191 (63). 0 smokers at home versus ≥1 smoker in home. 4 years follow-up	2010	SHS at home, was assessed using salivary cotinine	4 year follow-up. HR (yes/ no SHS): 0,93 (0,53; 1,62). Dose – effect relationship	–7
Same source	4883 (52–72)	2010	SHS at home, was assessed using salivary cotinine	4 year follow-up. HR (medium or high SHS): 1,12 (0,83; 1,51)	12
Sandler DP, et al. Am J Public Health. 1989;79(2):163–7. USA. Adjusted for age, marital, education, and quality of housing	4162 (0)	1975	SHS at home	RR (adjusted): 1,17 (1,01; 1,36). Dose – effect relationship	17

Окончание таблицы 1

Same source	14483 (100)	1975	SHS at home	RR (adjusted): 1,15 (1,06; 1,24)	15
Svendsen KH, et al. Am J Epidemiol. 1987;126(5):783–95. USA. Adjusted for age, height, weight, and drinks	1245 (0)	1982	SHS at home	RR (adjusted; Table 8): 1,94 (0,91; 4,09). Dose – effect relationship	94**
Vandenbroucke J, et al. Brit Med J 1984;288(6433):1801–2. Netherland. Standardized for age	1070 (no data)	1981	SHS at home	Estimated by us, OR = 0,88 (0,47; 1,43)***. Dose – effect relationship	–12
Wen W, et al. Brit Med J. 2006;333(7564):Article 376. 5 p. China. Adjusted for age, education, occupation, physical activity, body mass etc	72,829 (100)	2004	SHS at home	HR: 1,15 (1,01; 1,31)	15

Примечание:

* Рассчитано нами по данным оригинала (Table 2), исходя из % смертности для группы с мужьями текущего курения относительно группы некурящих мужей.

** Выпало по критерию Шовене.

*** Рассчитано нами по данным оригинала для группы, исходя из % смертности/выживаемости для группы >20 сигарет в день пассивно сравнительно с % в контроле.

Сравнительно с упомянутым ранее предыдущим (и единственным) мета-анализом на тему (Lv X. et al, 2015 [22]) добавлено 6 работ (далее ссылки см. в табл. 1): Bridevaux P-O. et al, 2006; Batty G.D. et al, 2014; Hamer M. et al, 2010; Kim J. et al, 2023; Kvaavik E. et al, 2021 [31]; Vandenbroucke J. et al, 1984. Для первой в перечислении работы данные о разбросах вариант недоступны, и, таким образом, она не могла войти в мета-анализ 2015 г. [22], но вошла в наш объединяющий анализ. Исследование Vandenbroucke J. et al, 1984 в мета-анализе [22] упомянуто как не имеющее необходимых данных, однако из приведенной в нем таблицы нами были взяты величины % смертности (обратные выживаемости) для воздействия >20 сигарет-эквивалентов/день сравнительно с соответствующими % для необкуриваемого контроля и рассчитано OR ±95 % CI как указано в разделе «Материал и методы».

Что же касается двух исследований 2010 г. и 2014 г. из вышеперечисленных, то причины их невключения в мета-анализ 2015 г. [22] не ясны. Разве что вследствие использованного в них как индикатор SHS уровня котинина в слюне (а не опросов), хотя другая такая работа до 2015 г., Rostron B. et al, 2013 (ссылку вновь см. в табл. 1) в [22] и включена. Между тем, этот биохимический показатель, возможно, более репрезентативен как отражение SHS, чем опросы, и определение уровней котинина используется в качестве биомаркера интенсивности SHS; предложена даже ординальная шкала [31].

Для трех источников включенные в мета-анализ Lv X. et al, 2015 [22] данные сомнительны. В работе Gallo V. et al, 2007 (см. в табл. 1) представлены отдельные риски для воздействия SHS дома, на работе и в детском возрасте (последнее – единственное известное нам исследование *общей смертности* при экспозиции SHS на детей; не считая экспозиции на беременных). Авторы мета-анализа Lv X. et al, 2015 [22] ввели все это в единственном показателе, объединив риски, как нами было обнаружено путем проверки, мета-анализом, причем без указаний на это в своей работе [22]. Мы анализировали названные риски отдельно, не включая в свое синтетическое исследование, как отмечалось выше, эффекты на детские контингенты.

Сходным образом, в работе Hill S.E. et al, 2007 были оценены риски отдельно для мужских и женских когорт (follow-up 1981–1984 гг. и 1996–1999 г.; см. в табл. 1). В мета-анализе Lv X. et al, 2015 [22] они вновь объединены в две группы по годам, вероятно для обоих полов, но указаний об этом в публикации [22] нет. Нами данные когорты анализировались отдельно.

Из работы Rostron B. et al, 2013 в мета-анализ Lv X. et al, 2015 [22] вошла только группа с эффектом SHS в качественном смысле, то есть «есть/нет» воздействие для follow-up 4 года (HR = 0,93), но не вошли, как у нас, данные для выраженного эффекта (‘medium or high’ SHS; HR = 1,12; см. в табл. 1). И в [22], и нами из указанной работы были взяты данные follow-up для четырех, а не для приведенных также восьми лет, поскольку в первом случае эффекты были больше (соответствовало идеологии настоящей работы и, скорее всего, мета-анализа [22]).

Словом, наше синтетическое исследование во многом дополнило и скорректировало единственный предыдущий мета-анализ на ту же тему Lv X. et al, 2015 [22].

Данные для приведенных в табл. 1 исследований (все когортные, то есть с дизайном максимального качества) демонстрируют достаточно высокие величины выборок – тысячи, десятки и даже сотни тысяч индивидуумов. Практически для всех работ имелись необходимые поправки и коррекции на возможные конфаундеры (вмешивающиеся факторы; см. в табл. 1). Таким образом, в целом, как и ранее в наших синтетических исследованиях [2, 3, 23], можно утверждать о выполнении основных требований к материалу для мета-анализа PRISMA [32] и аналогичного отечественного руководства Омельяновского В.В. и др., 2017 [33].

Из вариационного ряда, сформированного по общей выборке (табл. 1), по критерию Шовене выпали значения рисков 1,72 и 1,94. Данные для единственной группы детей, как сказано, также не включались. Результаты мета-анализов для рисков SHS, выполненных на основе окончательных выборок, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты объединяющих анализов и мета-анализов по рискам смертности от всех причин вследствие SHS

Results of combined analyses and meta-analyses on the risks of all cause mortality due to SHS

	Combined analysis: Risk (95 % CI)	*H*	I^2	*p* (Egger's test)	Meta-analysis: Risk (95 % CI)	Correlation of risk with year of end follow-up
M + F	*n* = 22. RR (OR; HR) = 1,17 (1,09; 1,24)	1,4	50 %	0,106	*n* = 21. Random effect: **1,14 (1,10; 1,19)**	*r* = –0,104; *p* = 0,628
F	*n* = 7. RR (OR; HR) = 1,17 (1,04; 1,130)	1,3	38	0,844	*n* = 7. Fixed effect: **1,15** (1,10; 1,21)	*r* = –0,587; *p* = 0,166
M	*n* = 5. RR (HR) = 1,5 (1,08; 1,93)	1,0	8	0,016	*n* = 5. Fixed effect: **1,18** (1,11; 1,27)	*r* = –0,359; *p* = 0,553

Видно, что гетерогенность групп в целом не так велика, причем для самой малой группы – мужской (n = 5) таковая практически отсутствует. Однако по Egger's test ассиметрии Funnel plot именно эта группа единственная, где формально может наблюдаться публикационное смещение (publication bias; p <0,1 [27, 28]). Сомнительно, что это так, причем только для мужчин. Скорее, как разбирается в руководстве Cochrane Collaboration по систематическому анализу [34], играет роль ряд иных факторов: гетерогенность выборки, недостаточное качество некоторых исследований, наконец, просто случайности. Для столь малой выборки, как группа по исследованию только мужчин, причиной может быть, как видим, не гетерогенность (H = 1,0), а, скорее, случайность. В руководстве по мета-анализу Омельяновского В.В. и др., 2017 [33] отмечается, что при n = 5–9 оценка публикационного смещения является только рекомендуемой (обязательна при n ≥10). Поэтому заострять внимание на этом моменте вряд ли целесообразно.

Как и в случае с Forest plot, выполнять здесь Funnel plot в виде графика не представлялось необходимым; на наш взгляд, результатов Egger's test вполне достаточно.

Далее оценивалась также вероятность уклона «проклятие победителя» (bias 'winner's curse'), когда в ранний период исследования нового эффекта обнародуются только наиболее убедительные, высокие показатели [35]. Как видно из данных в табл. 2, не имелось статистически значимой обратной корреляции величин рисков с годом публикации, но отдельно для мужчин и женщин некоторые тенденции явно выявлялись. Поэтому указанный bias вполне вероятен, хотя объяснение может быть и иным – в прежние десятилетия, при меньшей грамотности в данном плане, интенсивность воздействия SHS (то есть обкуривания) могла быть выше.

Суммируя результаты, можно сказать, что согласно объединяющему анализу (по данным в предпоследней колонке табл. 1) риски составляют от 1,17 для всей когорты и для женщин и до 1,5 для мужчин (табл. 2). Но последняя величина явно сомнительна и объясняется, как и значительная ассиметрия здесь Funnel plot по Egger's test, скорее всего случайностью из-за малой выборки.

Результаты мета-анализа демонстрируют более высокую стабильность, риски находятся в диапазоне 1,14–1,18 (табл. 2).

В качестве ограничения нашего синтетического исследования можно назвать гетерогенность выборки по составу полов: из табл. 1 видно, что в одних исследованиях авторы не делили группы по полу и состав их неизвестен, в других, напротив, отдельно приводили данные для мужчин и женщин, но выборки из подобных групп малы. В качестве конечного показателя мета-анализа, для последующих сравнений, нами использовался риск для объединенной выборки, включающей все работы, независимо от полового состава когорт. Впрочем, данные для воздействия отдельно на мужчин и женщин различались не слишком (см. табл. 2).

Дозовая зависимость для смертности от всех причин вследствие SHS

Зависимость от дозы – один из наиболее важных критериев по установлению причинности в эпидемиологии согласно как A.B. Hill [36], так и более поздним исследователям каузальности, хотя и этот критерий не абсолютен (есть причинные ассоциации без зависимости доза – эффект) [37]. Поэтому регистрация указанной связи для последствий SHS является краеугольным камнем доказательности, но оказывается весьма затруднительной, как и для любого иного слабо контролируемого фактора окружающей среды.

Соответствующие зависимости доза – эффект применительно к влиянию SHS на смертность от всех причин были исследованы в ряде работ (указано в табл. 1). Показатель дозы измерялся в ординальных шкалах различного типа: по уровню котинина в слюне (тертили концентрации) [31], по числу для SHS сигарет-эквивалентов/день (например Sandler D.P. et al, 1989 и еще четыре работы в табл. 1), по числу пачек сигарет-эквивалентов/день или часов экспозиции в день (Gallo V. et al, 2010; табл. 1), а также по количеству курильщиков рядом (McGhee S.M. et al, 2005; табл. 1). Разнообразие типов аргумента функции, да еще представленных в основном в качественных, ординальных категориях (типа >20 сигарет-эквивалентов в день и т.п.), затрудняет как сравнение, так и проведение синтетических исследований для дозовой зависимости эффектов SHS, что отмечалось и другими авторами [38]. Поэтому нами для оценки достоверности соответствующих зависимостей доза – эффект была выбрана система рангов, то есть плюс и минус для каждого источника с зависимостями от дозы, всего 13 групп (см. в табл. 1):

а) Наличие тенденции к тренду при визуальной оценке данных – 10 из 13.
б) Наличие тенденции к статистической значимости тренда (Pearson; Spearmen; 0,05<p<0,100) – 6 из 13.
в) Наличие статистической значимости тренда (Pearson; Spearmen; p <0,05) – 4 из 13.

Таким образом, для 10 зависимостей из исследованных 13 (77 %) выявилась для тренда или статистическая значимость (31 %) или явная тенденция к таковой (46 %). Это делает на личие зависимости доза – эффект по смертности от всех причин как эффекта SHS весьма вероятной, подкрепляя достоверность ассоциации.

Низкая, пренебрежимая величина полученного риска общей смертности от SHS для классической эпидемиологии

Как сказано, при дальнейшем сравнении нами была использована из табл. 2 объединенная величина для всех выборок RR (OR; HR) = 1,14 (95 % CI: 1,10, 1,19). В мета-анализе Lv X. et al, 2015 [22] выведено значение RR = 1,18 (95 % CI: 1,1; 1,27), что весьма близко.

По канонам градации рисков в классической эпидемиологии (см. в наших обзорах [37, 39]) это – «пренебрежимые» величины RR, то есть как бы отсутствие эффекта. Поскольку для уверенной доказательности эффектов в эпидемиологии, где возможны вклады конфаундеров и смещений (bias), требуются величины RR порядка 2–3, а для доказательства причинности более слабых ассоциаций необходимо множество многосторонних исследований достаточно высоких дизайна и статистической мощности [37, 39]. Согласно уже упоминавшейся наиболее принятой шкале градации рисков (шкала Richard Monson, 1980; 1990 [16]; подробно см. в [37, 39]), при RR = 0,9–1,2 ассоциация является «неопределяемой», а при 1,2–1,5 – «слабой».

Для показателей смертности от рака легкого и от болезней системы кровообращения эффекты SHS находятся в диапазоне 1,2–1,3 [19–21, 23], а по общей смертности, как видим здесь, в диапазоне 1,1–1,2. Это приводит к некоторому пренебрежению влиянием SHS. Так, один из пионеров, однозначно доказавших причинную связь между курением и раком легкого, Richard Doll (Великобритания), в 1998–1999 гг. указывал на хотя и вредные, но «относительно небольшие» ('albeit relatively small') последствия SHS [40]. Один из ведущих мировых эпиде-

Таблица 3

Риски смертности от всех причин вследствие SHS и вредной/опасной профессиональной деятельности (синтетические исследования)

Risks of all cause mortality due to SHS and harmful/hazardous occupational activities (synthetic studies)

Type of employment or exposure	SMR all causes (±95 % CI)*
SHS (Пассивное курение). Presented *meta-analysis*	RR (OR, HR) = **1,14 (1,10; 1,19)**; *n* = 21
Pilots: *pooled analysis* for 10 countries (Europe + USA): Hammer GP, et al. Occup Environ Med. 2014;71(5):313–22.	0,56 (0,54; 0,58); *n* = 10. ***p* <0,001**
Nuclear workers from 15 country (работники ядерной индустрии); *meta-analysis*: Котеров А.Н. и др., 2023c (Koterov AN, et al, 2023c) [3] according to data from Vrijheid M, et al. Radiat Res. 2007;167(4):361–79.	0,62 (0,56; 0,69); *n* = 15. ***p* <0,001**
Doctors; *combined analysis* (объединяющий анализ): Котеров А.Н. и др., 2023e (Koterov AN, et al., 2023e) [16] based on a summary of data from Котеров А.Н. и др., 2023a (Koterov AN, et al, 2023a) [1]**	0,66 (0,59; 0,73); *n* = 30. ***p* <0,001**
Military personnel (военнослужащие); *meta-analysis*: McLaughlin R, et al. Ann Epidemiol 2008;18(12):928–36.	0,76 (0,65; 0,89); *n* = 10. ***p* <0,001**
Wood processing industry (деревообрабатывающая промышленность) of the USA and Great Britain; *pooled-анализ:* Demers PA, et al. Scand J Work Environ Health. 1995;21(3):179–90.	0,77 (0,75; 0,79); *n* = 5. ***p* <0,001**
Cotton textile industry (хлопковый текстиль); *meta-analysis*: Su W-L, et al. Eur J Epidemiol. 2004;19(11):989–97.	0,79 (0,75; 0,83); *n* = 5. ***p* <0,001**
Production of acrylonitrile; *meta-analysis*: Collins JJ, Acquavella JF. Scand J Work Environ Health. 1998;24(Suppl 2):71–80.	0,8 (0,7; 0,9); *n* = 25. ***p* <0,001**
Rubber production (каучук); *meta-analysis*: Alder N, et al. Am J Epidemiol 2006;164(5):405–20.	0,86 (0,82; 0,91); *n* = 31. ***p* <0,001**
Chemical industry; *meta-analysis*: Greenberg R, et al. Epidemiology. 2001 Nov;12(6):727–40.	0,90 (0,87; 0,92); *n* = 181. ***p* <0,001**
Production of organic solvents (органические растворители); *meta-analysis*: Chen R, Seaton A. Occup Med 1996;46(5):337–44.	0,90 (0,89; 0,91); *n* = 85. ***p* <0,001**
Drivers (водители) from 9 countries; *meta-analysis*: Котеров А.Н. и др., 2023b (Koterov AN, et al, 2023b) [2]	0,92 (0,85; 0,99); *n* = 14. ***p* <0,001**
Plant protection chemicals (химикаты для защиты растений); *meta-analysis*: Jones DR, et al. Occup Environ Med. 2009;66(1):7–15.	0,94 (0,88; 1,00); *n* = 37. ***p* <0,001**
Most toxic heavy metals: Hg, Cd, Pb, Cu; *meta-analysis*: Котеров А.Н. и др., 2023c (Koterov AN, et al, 2023c) [3]	1,03 (0,98; 1,08); *n* = 19. ***p* =0,001**
Uranium miners (шахтеры урановых рудников); *pooled-analysis* (Europe + USA + Canada): Richardson DB, et al. Int J Epidemiol. 2021;50(2):633–43.	1,05 (1,04; 1,06); *n* = 7. ***p* <0,001**
Carbon black production (производство технического углерода); *meta-analysis*: Morfeld P, et al. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(3):Article 302. 29 p.	1,05 (0,81; 1,34); *n* = 3. *p* =0,527
Coal mines (угольные шахты); *meta-analysis*: Alif SM, et al. Occup Environ Med. 2022;79(5):347–57.***	1,14 (1,0; 1,30); *n* = 8. *p* = 1,0
Dust of various nature (пыль различной природы); meta-analysis: Котеров А.Н. и др., 2023e (Koterov AN, et al, 2023e) [15]	1,14 (1,08; 1,21); *n* = 18. *p* = 1,0
Asbestos and asbestos cement usage etc (использование асбеста и асбоцемента), *meta-analysis*: Котеров А.Н. и др., 2023e (Koterov AN, et al, 2023e) [15]	1,17 (1,11; 1,23); *n* = 42. *p* =0,847
Beta-naphthylamine; *meta-analysis*: Котеров А.Н. и др., 2023c,e (Koterov AN, et al, 2023c,e) [3, 15]	1,18 (0,97; 1,38); *n* =7. *p* =0,708
Asbestos cement production, *pooled-analysis* (Italy industry): Luberto F, et al. Environ Health. 2019;18(1):Article 71. 19 p.	1,23 (1,19; 1,26); *n* = 21. ***p* = 0,002**

Примечание:

* Представлена статистическая значимость отличия рисков вредных/опасных производств от риска SHS.

** Истинный мета-анализ для врачей, возможно, будет выполнен нами позднее, как и указывалось ранее [1]. Пока что опубликованы результаты объединяющего анализа (см. прим. 1) для SMR all causes и SMR всех раков у врачей [15]. Впрочем, предварительное исследование показало, что результаты истинного мета-анализа для смертности врачей будут весьма сходными.

*** Наш неопубликованный мета-анализ для шахтеров различных рудников (*n* = 13): SMR = 1,04 (95 % CI: 0,90, 1,20).

миологов, Paolo Boffetta (Италия, США), в публикации по установлению причинности неявных зависимостей отмечал, что эффект SHS – «одна из немногих слабых ассоциаций, которая была принята сообществом эпидемиологов рака» [41][4].

Однако доказанность эффекта SHS, выразившегося в прибавке *риска общей смертности* даже на 14 % для супругов и коллег по работе, оптимизма не прибавляет и заставляет по-иному взглянуть на эту реальность. Особенно если сравнить данную прибавку риска с рисками смертности при занятии вредными/опасными профессиями, для которых имеются данные.

Сравнение рисков общей смертности от факторов вредных/опасных профессий и от пассивного курения

Суммирование данных всех мета-, pooled- и объединяющих анализов представлено в табл. 3 и наглядно отображено диаграммой на рис. 1.

Сравнительное исследование выполнено на наивысшем уровне доказательности практически для всех позиций (мета- и pooled-анализы; только для врачей использован подход ниже рангом – наш объединяющий анализ из [15]; см. прим. 1).

Результаты сравнения удивительны. Видно, что из 20 типов занятости, включая самые вредных и/или опасные, только пять (25 %) сравнимы по рискам или чуть выше (SMR максимум 1,23) риска общей смертности от SHS (см. в табл. 3 и на рис. 1). Для 70 % профессий, отражающихся на здоровье, риск статистически значимо ниже, чем от экспозиций за счет SHS. При этом только для немногих профессий, теоретически, возможен HWE. Это, безусловно, пилоты, работники ядерной индустрии, военные и шахтеры; менее ожидаемо – водители. Для шахтеров угольных шахт HWE не выявлен даже в столь слабой форме (табл. 3; рис. 1); тем не менее, таковой для этой профессии должен быть бесспорным (на шахты идут работать явно обладающие достаточным здоровьем), и его отсутствие указывает только на высокую степень вредности данной работы.

[4] '…this is one of the few weak associations that have been accepted by the majority of cancer epidemiologists' [41].

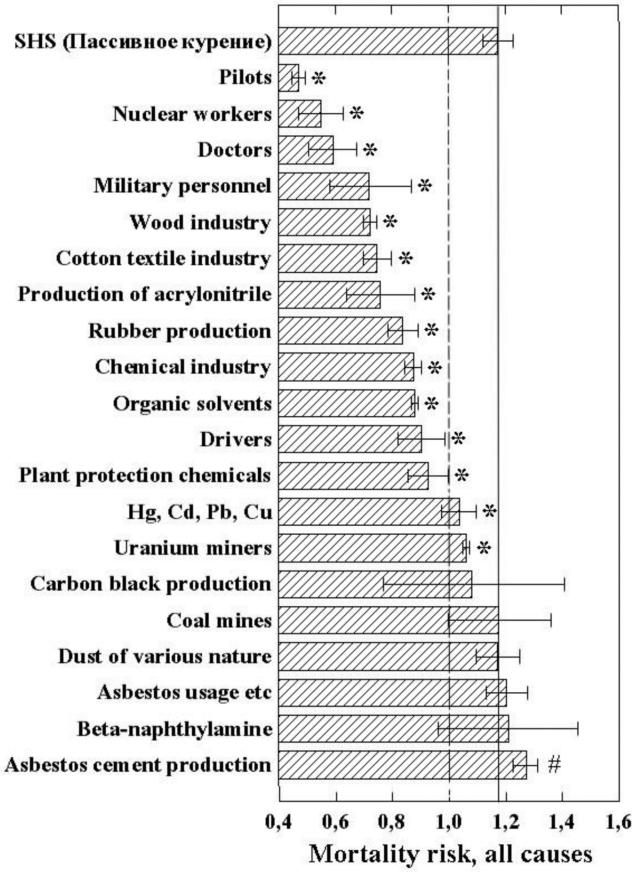


Рис. 1. Сравнение рисков смертности от всех причин для SHS (мета-анализ: RR, OR или HR) и вредных/опасных производств (SMR) по результатам мета-, pooled и объединяющих (combined; врачи; по среднему значению выборки) анализов. Представлены величины рисков и ±95 % CI. Звездочка и решетка – риски статистически значимо соответственно меньше или больше риска SHS. Видны 11 типов занятости с HWE согласно критерию верхнего 95 % CI <1,0 (обоснование критерия см. в [1–3]).

Fig. 1, Comparison of all-cause mortality risks for SHS (meta-analysis: RR, OR, or HR) and harmful/hazardous occupations (SMR) from meta-, pooled, and combined (doctors; by sample mean) analyzes. Risk magnitudes and ±95 % CIs are presented. Asterisk and hash marks – risks are statistically significantly less or greater than the SHS risk, respectively. 11 occupancy types are visible with HWE according to the criterion of upper 95 % CI <1.0 (for justification of the criterion, see [1–3]).

Отдельно стоят врачи (данные есть только для зарубежных), для которых неожиданно был выявлен чрезвычайно высокий HWE как по общей смертности, так и по смертности от всех раков [1, 15] (хотя обыденные представления обратны: «Умирают, чтобы спасать. Почему в России жизнь врачей короче жизни их пациентов». https://novayagazeta.ru/articles/2017/11/10/74508-umirayut-chtoby-spasat; и др., см. в [1] и в Интернете через Google и т.п.). Возможные причины этого разобраны нами ранее [1].

Сюрпризом будет также то, что для более половины проанализированных профессий, многие из которых самые вредные/опасные, зарегистрирован HWE, причем даже для тех занятий, которые и явно неблагоприятны, и вряд ли предусматривают такой отбор по здоровью, как у пилотов и военных: различные химикаты и растворители, производство каучука (где должен быть бенз(а)пирен), деревообрабатывающая промышленность и производство хлопкового текстиля.

Главный же вывод – риск *смерти* от представляющегося с эпидемиологических позиций слабого эффекта SHS *выше* риска для подавляющего большинства вредных/опасных профессий (или оцениваемых в обществе как таковые). И сравним, либо совсем немного меньше, только при сопоставлении с риском смерти для самых, так сказать, одиозных по вредности и опасности занятий или факторов. Поскольку SHS подвержены многомиллионные массы населения всех стран (есть подсчеты [42]), то результат нашего исследования вызывает пессимизм (и требует дальнейшего усиления мероприятий по ограничению курения, включая подведомственные ФМБА России предприятия). Так, хотя число традиционных курильщиков в России, по данным РОССТАТА и ВЦИОМа, сократилось с 23 % в 2019 г. до 17 % в 2021 г. [43], имеется значительное увеличение числа курящих электронные сигареты (вейпы), которые по SHS имеют сходную эффективность [44].

Но вывод может быть и противоположным, оптимистичным: современная нам эпоха характеризуется настолько высоким уровнем охраны труда и прогресса в его организации, что даже самые вредные/опасные профессии и типы занятости имеют риск смертности ниже, реже – сравнимо и, совсем редко, – чуть выше, чем риск смертности от обычного SHS[5]. А что касается работников ядерной индустрии и шахтеров урановых рудников, то здесь смертность от SHS отчетливо, статистически значимо, выше. Пусть каждый выбирает сам – пессимизм или оптимизм.

И повторим, что особая важность нашего исследования состоит в использовании индекса риска общей смертности от всех причин. То есть – просто риска умереть, а не некого риска смерти от отдельных патологий или ситуаций. Против риска *умереть раньше* сознание не имеет самооправданий, например, что для чего-то одного риск больше, но для чего-то другого будет меньше. Скажем, всемирно известный основоположник учения о стрессе, Г. Селье (Hans Selye), получая финансирование от табачной промышленности, указывал, что стрессу можно противодействовать другими стимулами, к примеру, «отклонением» (deviation), причем курение рассматривалось им как именно такая форма снятия стресса (сам – курил) [48]. Но, после ознакомления с эффектом курения/обкуривания на конечный показатель жизни (на общую смертность), никаких гипотез о попутной пользе не остается.

Не следует, однако, и переоценивать опасность SHS. Надо понимать, что эффекты выявлены для длительно, хронически обкуриваемых, а не для единичных экспозиций на остановках транспорта, в ресторанах и т.п. И что эффекты все же невелики. Флуктуации других факторов риска, как от образа жизни, так и от иных причин, могут оказаться превалирующими по последствиям над действием SHS. Подход в плане опасений должен быть разумным и без ажиотажа.

И, наконец, важным в настоящем исследовании является проведенный сравнительный обзор рисков смертности для различных вредных/опасных типов занятости, с его также неожиданными результатами, способствующими формированию правильного имиджа целого ряда профессий, включая ядерную индустрию и урановые шахты/рудники.

[5] В нашем исследовании были использованы интегральные оценки рисков смертности для различных типов занятости как результаты мета-, pooled- и объединяющих анализов. Риски, так сказать, «усредненные», но в имеющейся у нас базе данных [1–3, 15] можно найти отдельные исследования, где для некоторых профессиональных факторов SMR all causes составляют порядка 1,5–2,0, а для SMR по смертности от всех раков – еще больше (например, [45–47]).

Заключение

В настоящем разделе ссылки, которые можно найти выше, за некоторыми исключениями не приводятся.

Несмотря на тысячи исследований эффектов SHS по рискам смертности от отдельных заболеваний, реализовавшихся в порядка 150 систематических обзорах, мета- и pooled-анализах, для риска смертности от всех причин (обратному показателю интегрального индекса благополучия – продолжительности жизни; Life expectancy) имеется на два порядка меньше работ и всего один мета-анализ Lv X. et al, 2015 [22].

В представленном исследовании на основе сформированной наиболее полной выборки работ (поиск в MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, Elibrary, Google и в списках литературы источников) по смертности от всех причин вследствие SHS для воздействия на взрослые контингенты (18 публикаций; 1984–2014 гг.) выполнен систематический обзор, объединяющий анализ (combined; по среднему значению выборки; n = 22) и мета-анализ соответствующего риска (RR, OR, HR) для объединенной группы (n = 21), для женщин (n = 7), для мужчин (n = 5) и для выборок из обоих полов (n = 10). Величина риска для объединенной группы составила 1,14 (95 % CI: 1,10; 1,19). Это значение по градации рисков с позиции классической эпидемиологии (R. Monson; 1980; 1990) рассматривается как «неопределяемое» (RR = 0,9–1,2), но при сравнении с рисками смертности от профессиональных факторов оказывается весьма значимым.

Путем поиска через названные системы, а также в поддерживаемой базе данных, собрана подборка синтетических исследований (мета- и pooled-анализы) по SMR all causes для для различных типов занятости, включая вредные/опасные. Для ряда профессий опубликованные синтетические исследования на тему отсутствовали; такие мета-анализы были проведены нами ранее [1, 3, 15].

Из 20 анализируемых типов занятости только пять (25 %) оказались сравнимыми по рискам или чуть выше (максимальное SMR = 1,23) индекса общей смертности от SHS (по нарастающей величины риска: шахтеры угольных шахт, пылевые экспозиции, воздействие асбеста, бета-нафтиламина и производство асбоцемента).

Для 70 % профессий, включая особо вредные/опасные, риск смерти оказался статистически значимо ниже, чем от SHS (пилоты, работники ядерной индустрии, врачи, деревообрабатывающая промышленность, производство хлопкового текстиля, воздействие акрилонитрила, военные, производство каучука, химическая индустрия, производство органических растворителей, водители, работа с химикатами для защиты растений, воздействие Hg, Cd, Pb, Cu и шахтеры урановых рудников). Только для немногих профессий был возможен «эффект здорового работника»: пилоты, ядерная индустрия, военные и шахтеры; менее ожидаемо – водители и врачи; но по факту таковой (хотя порой и в малой степени) отмечался для 55 % видов занятости.

Таким образом, опасность смерти от SHS выше риска для большинства вредных/опасных профессий. С одной стороны, поскольку SHS подвержены многомиллионные массы населения, результат представленного исследования может расцениваться как алармистский и требует дальнейшего усиления мероприятий по ограничению курения, в том числе на подведомственных ФМБА России предприятиях. С другой стороны, диалектически можно сделать и благоприятный вывод: в настоящее время уровень охраны труда и прогресса в его организации настолько высок, что даже самые вредные/опасные профессии и типы занятости имеют риск смертности ниже, реже – сравнимо и, совсем редко, – чуть выше (максимум на 9 %), чем риск смертности от SHS.

Особая важность и общественно-социальная значимость настоящего исследования, дополняющего и корректирующего более ранний мета-анализ из Китая Lv X. et al, 2015 [22], в том, что использован индекс риска общей смертности, от всех причин. То есть – просто риск умереть, а не риски смерти от отдельных патологий или ситуаций. Против риска *умереть раньше* сознание не имеет самооправданий, типа что для чего-то одного риск больше, но для чего-то другого может быть меньше (как, по понятиям Г. Селье, имело место с курением в качестве снятия стресса).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г. База данных по стандартизованному отношению смертности (SMR all causes и SMR all cancer) для различных профессий (706 когорт/групп): максимальный «эффект здорового работника» – у космонавтов и врачей // Мед. труда и пром. экология. 2023а. Т.63. №3. С. 179–192. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-179-192.
2. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Смертность профессиональных водителей 9 стран: систематический обзор и мета-анализ // Мед. труда и пром. экол. 2023. Т.63. №5. С. 315–326. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-5-315-326.
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. «Эффект здорового работника» по показателям общей смертности и смертности от злокачественных новообразований у персонала предприятий ядерной и химической индустрии: мета-анализы // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2023. Т.68. №4. С. 43–50. https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50.
4. Padiak J. The Role of Morbidity in the Mortality Decline of the Nineteenth Century: Evidence from the Military Population at Gibraltar 1818–1899 // J. Hist. Med. Allied Sci. 2005. V.60. No.1. P. 73–95. https://doi.org/10.1093/jhmas/jri003.
5. Игнатьева М. Стали известны самые опасные профессии в России // Комсомольская правда. 9 июля 2019. https://www.kp.ru/online/news/3533084/ (дата обращения 27.04.2024).
6. Civilian Occupations with High Fatal Work Injury Rates, 2022. US Bureau of Labor Statistics. https://www.bls.gov/charts/census-of-fatal-occupational-injuries/civilian-occupations-with-high-fatal-work-injury-rates.htm (accessed date: 27.04.2024; недоступно с Российских IP).
7. Mehta B. Top 25 Most Dangerous Jobs in the United States. On-the-Job Deaths have been Rising in Recent Years. Industrial Safety & Hygiene News (ISHN). November 5, 2020. https://www.ishn.com/articles/112748-top-25-most-dangerous-jobs-in-the-united-states (дата обращения 27.04.2024).
8. Most Dangerous Jobs in America. Coal Miner 2008 Fatality Rate: 34.8 per 100,000 Workers. CNN Money. https://money.cnn.com/galleries/2010/news/1004/gallery.Most_dangerous_jobs/7.html (дата обращения 27.04.2024).
9. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2023. Т.68. №3. С. 80–84. https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84.
10. Jadad AR, Enkin MW. Randomized Controlled Trials. Questions, Answers, and Musings. 2nd edition. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books, 2007. 136 p.
11. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, et al. Traditional Reviews, Meta--Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology // Int. J. Epidemiol. 1999. V.28. No.1. P. 1–9. https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1.
12. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // Мед. труда и пром. экология. 2021. Т.61. №9. С. 580–587. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-580-587.
13. Umbrella Reviews: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Ed. by G. Biondi-Zoccai. 1st Edition. Springer International Publishing, Switzerland, 2016. 526 p.
14. Trinquart L., Dechartres A., Ravaud P. Commentary: Meta-Epidemiology, Meta-Meta-Epidemiology or Network Meta-Epidemiology? // Int. J. Epidemiol. 2013. V.42. No.4. P. 1131–1133. https://doi.org/10.1093/ije/dyt137.
15. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Дибиргаджиев И.Г. Профессии, наиболее отражающиеся на здоровье: ядерная индустрия на последних местах по вредности (синтетическое исследование) // Матер. международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», Минск, 23–24 ноября 2023 г. Гл. ред. С.И.Сычик. Минск: Изд. центр БГУ. 2023. С. 96–100.

16. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p. 2nd Edition. 1990. 312 p.
17. Smith G.D., Egger M. The First Reports on Smoking and Lung Cancer: Why are they Consistently Ignored? // Bull. World Health Organ. 2005. V.83. No.10. P. 799–800.
18. Brawley O.W., Glynn T.J., Khuri F.R., Wender R.C., Seffrin J.R. The first Surgeon General's Report on Smoking and Health: the 50th Anniversary // CA Cancer J. Clin. 2014. V.64. No.1.; P. 5–8. https://doi.org/10.3322/caac.21210.
19. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Smoking. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, DHHS Publication No. (CDC) 87-8398. USDHEW, 1986. 359 p. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20799 (дата обращения 27.04.2024).
20. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Washington, DC, 2006. 710 p. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/pdf/Bookshelf_NBK44324.pdf (дата обращения 27.04.2024).
21. IARC 2004. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol. 83. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France, Lyon, 2004. 1473 p.
22. Lv X., Sun J., Bi Y., Xu M., Lu J., Zhao L., Xu Y. Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Associated with Secondhand Smoke Exposure: a Systematic Review and Meta-Analysis // Int. J. Cardiol. 2015. V.199. P. 106–115. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.011.
23. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бушманов А.Ю. Риск смертности от основных патологий вследствие пассивного курения не достигается подавляющим большинством работников ядерной индустрии всех периодов занятости // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2024. Т.69. №3. С. https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-3.
24. Hill S. Passive Smoking and Mortality: Exposure to Second-Hand Smoke in the Home and Mortality amongst 45-77 Year Old Never-Smokers in the New Zealand Census-Mortality Study. A Thesis Submitted for the Degree of Master of Public Health. University of Otago, Dunedin, New Zealand, 2003. 171 p.
25. Zaridze D., Maximovitch D., Zemlyanaya G., Aitakov Z.N., Boffetta P. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Risk of Lung Cancer in Non-Smoking Women from Moscow, Russia // Int J Cancer. 1998. V.75. No.3. P. 335–338. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980130)75:3<335::aid-ijc1>3.0.co;2-3.
26. Webb P., Bain C. Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd Edition. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
27. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring Inconsistency in Meta-Analyses // Brit. Med. J. 2003. V.327. No.7414. P. 557–560. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557.
28. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test // Brit. Med. J. 1997. V.315. No.7109. P. 629–634. https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629.
29. Sterne J.A.C., Egger M. Funnel Plots for Detecting Bias in Meta-Analysis: Guidelines on Choice of Axis // J. Clin. Epidemiol. 2001. V.54. No.10. P. 1046–1155. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8.
30. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов. Украинский биохимический журнал. 1975;47(6):776–90.
31. Kvaavik E., Tverdal A., Batty D.G. Biomarker-Assessed Passive Smoking in Relation to Cause-Specific Mortality: Pooled Data from 12 Prospective Cohort Studies Comprising 36 584 Individuals // J. Epidemiol. Community Health. 2021. V.75. No.8. P. 794–799. https://doi.org/10.1136/jech-2020-215398.
32. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (PRISMA Group). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement // PLoS Med. 2009. V.6. No.7. Article e1000097. 6 p. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097.
33. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. М.: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, 2017. 28 с.
34. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd Edition. Ed. by: J.P.T. Higgins, T. James, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, MJ. Page, VA. Welch. 2019. 694 p. https://doi.org/10.1002/9781119536604.
35. Zhong H., Prentice R.L. Correcting 'Winner's Curse' in Odds Ratios from Genome Wide Association Findings for Major Complex Human Diseases // Genet. Epidemiol. 2010. V.34. No.1. P. 78–91. https://doi.org/10.1002/gepi.20437.
36. Hill A.B. The Environment and Disease: Association or Causation? // Proc. R. Soc. Med. 1965. V.8. No.5. P.295–300. https://doi.org/10.1177/0141076814562718.
37. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // Радиац. биология. Радиоэкология. 2021. Т.61. №3. С. 300–332. https://doi.org/10.31857/S0869803121030085.
38. Mengersen K.L., Merrilees M.J., Tweedie R.L. Environmental Tobacco Smoke And Ischaemic Heart Disease: a Case Study in Applying Causal Criteria // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1999. V.72.Suppl. P. R1–R40. https://doi.org/10.1007/pl00014202.
39. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т.64. №4. С. 5–17. https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717.
40. Doll R. Tobacco: a Medical History // J. Urban Health. 1999. V.76. No.3. P. 289–313. https://doi.org/10.1007/BF02345669.
41. Boffetta P. Causation in the Presence of Weak Associations // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2010. V.50. Suppl. 1. P. 13–16. https://doi.org/10.1080/10408398.2010.526842.
42. Tobacco. World Health Organization. 31 July 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco (дата обращения 27.04.2024).
43. Емельяненко В. Росстат: в России сократилось число курильщиков более, чем на миллион // Российская газета. RGRU. 18.04.2023. https://rg.ru/2023/04/18/rosstat-v-rossii-sokratilos-chislo-kurilshchikov-bolee-chem-na-million.html (дата обращения 27.04.2024).
44. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Мохаммади Л.Н. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. Т.17. № 4. С. 521–527. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-04.
45. Amandus H.E., Shy C., Wing S., Blair A., Heineman E.F. Silicosis and Lung Cancer in North Carolina Dusty Trades Workers // Am. J. Ind. Med. 1991. V.20. No.1. P. 57–70. https://doi.org/10.1002/ajim.4700200106.
46. Cassidy L.D., Youk A.O., Marsh G.M. The Drake Health Registry Study: Cause-Specific Mortality Experience of Workers Potentially Exposed to Beta-Naphthylamine // Am. J. Ind. Med. 2003. V.44. No.3. P. 282–290. https://doi.org/10.1002/ajim.10268.
47. Finkelstein M.M. Absence of Radiographic Asbestosis and the Risk of Lung Cancer Among Asbestos-Cement Workers: Extended Follow-up of a Cohort // Am. J. Ind. Med. 2010. V.53. No.11. P. 1065–1069. https://doi.org/10.1002/ajim.20881.
48. Petticrew M.P., Lee K. The 'Father of Stress' Meets 'Big Tobacco': Hans Selye and the Tobacco Industry // Am. J. Public Health. 2011. V.101. No.3. P. 411–418. https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.177634.

REFERENCES

1. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiev I.G. Database on Standardized Mortality Ratio (SMR All Causes and SMR All Cancer) for Various Professions (706 Cohorts/Groups): the Maximum 'Effect of a Healthy Worker' – in Astronauts and Doctors. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2023a;63(3):179–192 (In Russ.) https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-179-192.
2. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Professional Driver Mortality in 9 Countries: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2023b;63(5):315–326 (In Russ.) https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-5-315-326.
3. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. The 'Healthy Worker Effect' on Indexes of Total Mortality and Malignant Neoplasms Mortality for Nuclear and Chemical Workers: Meta-Analysis. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023c;68(4):43–50 (In Russ.) https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50.
4. Padiak J. The Role of Morbidity in the Mortality Decline of the Nineteenth Century: Evidence from the Military Population at Gibraltar 1818–1899. J. Hist. Med. Allied Sci. 2005;60(1):73–95. https://doi.org/10.1093/jhmas/jri003.
5. Ignatieva M. The Most Dangerous Professions in Russia Have Become Known. *Komsomol'skaya Pravda*. July 9, 2019 (In Russ.) https://www.kp.ru/online/news/3533084/ (accessed date: 27.04.2024).
6. Civilian Occupations with High Fatal Work Injury Rates, 2022. US Bureau of Labor Statistics. https://www.bls.gov/charts/census-of-fatal-occupational-injuries/civilian-occupations-with-high-fatal-work-injury-rates.htm (accessed date: 27.04.2024; not for Russian IP).
7. Mehta B. Top 25 Most Dangerous Jobs in the United States. On-the-Job Deaths have been Rising in Recent Years. Industrial Safety & Hygiene News (ISHN). November 5, 2020. https://www.ishn.com/articles/112748-top-25-most-dangerous-jobs-in-the-united-states (accessed date: 27.04.2024).
8. Most Dangerous Jobs in America. Coal Miner 2008 Fatality Rate: 34.8 per 100,000 Workers. CNN Money. https://money.cnn.com/galleries/2010/news/1004/gallery.Most_dangerous_jobs/7.html (accessed date: 27.04.2024).
9. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A. Nuclear Workers – on the Question of Unification of Russian-Language Terminology (Brief Report). *Meditsinskaya Radiologiya I Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023d;68(3):80–84 (In Russ.) https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84.
10. Jadad AR, Enkin MW. Randomized Controlled Trials. Questions, Answers, and Musings. 2nd edition. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books, 2007. 136 p.

11. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, et al. Traditional Reviews, Meta-Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. Int. J. Epidemiol. 1999;28(1):1–9. https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1.
12. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison the Risk of Mortality from Solid Cancer after Radiation Incidents and Occupational Radiation Exposure. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021;61(9):580–587. (In Russ.) https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-580-587.
13. Umbrella Reviews: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Ed. by G. Biondi-Zoccai. 1st Edition. Switzerland, Springer International Publishing, 2016. 526 p.
14. Trinquart L., Dechartres A., Ravaud P. Commentary: Meta-Epidemiology, Meta-Meta-Epidemiology or Network Meta-Epidemiology? Int. J. Epidemiol. 2013;42(4):1131–1133. https://doi.org/10.1093/ije/dyt137.
15. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Dibirgadzhiev I.G. Professions that Most Affect Health: the Nuclear Industry is in Last Place in Terms of Harmfulness (Synthetic Study). *Zdorov'ye i Okruzhayushchaya Sreda* = Health and the Environment. Collection of Materials of the International Scientific and Practical Conference, Minsk, 23-24 November, 2023. Chief editor S.I.Sychik. Minsk, BSU Center Publ., 2023. P.96–100 (In Russ.)
16. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p. 2nd Edition. 1990. 312 p.
17. Smith G.D., Egger M. The First Reports on Smoking and Lung Cancer: Why are they Consistently Ignored? Bull. World Health Organ. 2005;83(10):799–800.
18. Brawley O.W., Glynn T.J., Khuri F.R., Wender R.C., Seffrin J.R. The first Surgeon General's Report on Smoking and Health: the 50th Anniversary. CA Cancer J. Clin. 2014;64(1):5–8. https://doi.org/10.3322/caac.21210.
19. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Smoking. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, DHHS Publication No. (CDC) 87-8398. USDHEW, 1986. 359 p. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20799 (accessed date: 27.04.2024).
20. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Washington, DC, 2006. 710 p. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/pdf/Bookshelf_NBK44324.pdf (accessed date: 27.04.2024).
21. IARC 2004. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol. 83. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France, Lyon, 2004. 1473 p.
22. Lv X., Sun J., Bi Y., Xu M., Lu J., Zhao L., Xu Y. Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Associated with Secondhand Smoke Exposure: a Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Cardiol. 2015;199:106-115. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.011.
23. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Waynson A.A., Dibirgadzhiev I.G., Kalinina M.V., Bushmanov A.Yu. The Mortality Risk from Main Pathologies Due to Passive Smoking is not Achieved by the Overwhelming Majority of Nuclear Workers in All Periods of Employment. *Meditsinskaya Radiologiya I Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(3) (In Russ.) https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-3.
24. Hill S. Passive Smoking and Mortality: Exposure to Second-Hand Smoke in the Home and Mortality amongst 45-77 Year Old Never-Smokers in the New Zealand Census-Mortality Study. A Thesis Submitted for the Degree of Master of Public Health. University of Otago, Dunedin, New Zealand, 2003. 171 p.
25. Zaridze D., Maximovitch D., Zemlyanaya G., Aitakov Z.N., Boffetta P. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Risk of Lung Cancer in Non-Smoking Women from Moscow, Russia. Int J Cancer. 1998;75(3):335–338. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980130)75:3<335::aid-ijc1>3.0.co;2-3.
26. Webb P, Bain C. Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd Edition. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
27. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. Brit. Med. J. 2003;327(7414):557–560. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557.
28. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. Brit. Med. J. 1997;315(7109):629–634. https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629.
29. Sterne J.A.C., Egger M. Funnel Plots for Detecting Bias in Meta-Analysis: Guidelines on Choice of Axis. J. Clin. Epidemiol. 2001;54(10):1046–1155. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8.
30. Kokunin V.A. Statistical Processing of Data from a Small Number of Experiments. *Ukrainskiy Biokhimicheskiy Zhurnal* = Ukrainian Journal of Biochemistry. 1975;47(6):776–791 (In Russ.)
31. Kvaavik E., Tverdal A., Batty D.G. Biomarker-Assessed Passive Smoking in Relation to Cause-Specific Mortality: Pooled Data from 12 Prospective Cohort Studies Comprising 36 584 Individuals. J. Epidemiol. Community Health. 2021;75(8):794–799. https://doi.org/10.1136/jech-2020-215398.
32. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (PRISMA Group). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6(7):Article e1000097. 6 p. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097.
33. Omelyanovsky V.V., Avxentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyaeva V.K. Guidelines for Conducting a Meta-Analysis. Moscow, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2017. 28 p. (In Russ.)
34. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd Edition. Ed. by: J.P.T. Higgins, T. James, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, MJ. Page, VA. Welch. 2019. 694 p. https://doi.org/10.1002/9781119536604.
35. Zhong H., Prentice R.L. Correcting 'Winner's Curse' in Odds Ratios from Genome Wide Association Findings for Major Complex Human Diseases. Genet. Epidemiol. 2010;34(1):78–91. https://doi.org/10.1002/gepi.20437.
36. Hill A.B. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc. R. Soc. Med. 1965;8(5):295–300. https://doi.org/10.1177/0141076814562718.
37. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 3, Part 1: First Five Hill's Criteria: Use and Limitations. *Radiats. Biol. Radioecol.* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61(3):300–332 (In Russ.) https://doi.org/10.31857/S0869803121030085.
38. Mengersen K.L., Merrilees M.J., Tweedie R.L. Environmental Tobacco Smoke And Ischaemic Heart Disease: a Case Study in Applying Causal Criteria. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1999; 72(Suppl):R1–R40. https://doi.org/10.1007/pl00014202.
39. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Wainson A.A., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Strength of Association. Report 1. Graduation of Relative risk. *Medits. Radiologiia Radiat. Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(4):5–17 (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717.
40. Doll R. Tobacco: a Medical History. J. Urban Health. 1999;76(3):289–313. https://doi.org/10.1007/BF02345669.
41. Boffetta P. Causation in the Presence of Weak Associations. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2010;50(Suppl 1):13–16. https://doi.org/10.1080/10408398.2010.526842.
42. Tobacco. World Health Organization. 31 July 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco (accessed date: 27.04.2024).
43. Emelyanenko V. Rosstat: the Number of Smokers in Russia has Decreased by More than a Million. *Rossiyskaya Gazeta*. RGRU. 04/18/2023. https://rg.ru/2023/04/18/rosstat-v-rossii-sokratilos-chislo-kurilshchikov-boleechem-na-million.html (accessed date: 27.04.2024).
44. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A., Mohammadi L.N. E-Cigarette Smoking (Vaping) and Markers of Vascular Wall Damage in Young Subjects without Cardiovascular Disease. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):521–527. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-04.
45. Amandus H.E., Shy C., Wing S., Blair A., Heineman E.F. Silicosis and Lung Cancer in North Carolina Dusty Trades Workers. Am. J. Ind. Med. 1991;20(1):57–70. https://doi.org/10.1002/ajim.4700200106.
46. Cassidy L.D., Youk A.O., Marsh G.M. The Drake Health Registry Study: Cause-Specific Mortality Experience of Workers Potentially Exposed to Beta-Naphthylamine. Am. J. Ind. Med. 2003;44(3):282–290. https://doi.org/10.1002/ajim.10268.
47. Finkelstein M.M. Absence of Radiographic Asbestosis and the Risk of Lung Cancer Among Asbestos-Cement Workers: Extended Follow-up of a Cohort. Am. J. Ind. Med. 2010;53(11):1065–1069. https://doi.org/10.1002/ajim.20881.
48. Petticrew M.P., Lee K. The 'Father of Stress' Meets 'Big Tobacco': Hans Selye and the Tobacco Industry. Am. J. Public Health. 2011;101(3):411–418. https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.177634.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-87-94

**С.Ю. Чекин, С.В. Карпенко, М.А. Максютов, П.В. Кащеева,
А.М. Корело, Н.В. Щукина, Е.В. Кочергина, О.Е. Лашкова, Н.С. Зеленская**

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В КОГОРТЕ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Сергей Юрьевич Чекин, e-mail: chekin@nrer.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка радиационного риска смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с учетом влияния других выявленных у них за период наблюдения заболеваний из других классов.
Материал и методы: Радиационные риски смертности от БСК исследованы в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, наблюдавшейся в системе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) с 1986 по 2022 гг. Исследованные случаи смерти входят в трехзначные рубрики I00–I99 Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Среди 89 594 членов исследуемой когорты было выявлено 16 780 смертей от БСК. Средний возраст ликвидаторов на начало облучения составил 34 года, средняя поглощенная доза внешнего гамма-облучения всего тела 0,133 Гр, максимальная доза 1,5 Гр, средняя длительность облучения 2,6 мес. Для анализа зависимости радиационного риска смертности от БСК от наличия у них других болезней использованы регрессионные модели избыточного относительного риска (*ERR*) и непараметрические оценки относительного риска (*RR*) в дозовых группах.
Результаты: Средняя по всей когорте оценка коэффициента избыточного относительного риска *ERR*/Гр=0,53, что количественно сравнимо с полученной ранее оценкой *ERR*/Гр=0,74 для смертности от солидных злокачественных новообразований в этой же когорте. Оценка радиационного риска смертности от БСК в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС зависит от наличия выявленных у них за период наблюдения болезней из других рубрик. Болезни органов дыхания (J00–J99) и органов пищеварения (K00–K93) являются конкурирующими по отношению к радиации факторами риска смерти от БСК. Группу риска по радиационно-обусловленной смертности от БСК с оценкой *ERR*/Гр=1,22 составляют относительно здоровые ликвидаторы, без заболеваний органов дыхания и пищеварения. Непараметрические оценки относительного радиационного риска (*RR*) подтверждают корректность линейной беспороговой модели радиационного риска смертности ликвидаторов от БСК, независимо от степени мультиморбидности состояния их здоровья.
Выводы: Практические дозовые пороги для смертности ликвидаторов от БСК зависят от состояния их здоровья, находятся в диапазоне 0,01–0,21 Гр, что существенно меньше принятого в настоящее время МКРЗ уровня 0,5 Гр. Определение таких порогов не означает отсутствие эффекта облучения при дозах ниже пороговых. Дальнейшее накопление радиационно-эпидемиологических данных в системе НРЭР позволит проводить анализ радиационных рисков с учетом мультиморбидности, более детализированной по диагнозам (группам диагнозов).

Ключевые слова: *радиационный риск, ликвидаторы, Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, болезни системы кровообращения, относительный риск, линейная беспороговая модель, мультипликативная модель, избыточный относительный риск*

Для цитирования: Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютов М.А., Кащеева П.В., Корело А.М., Щукина Н.В., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е., Зеленская Н.С. Оценка радиационных рисков смертности от болезней системы кровообращения в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с учетом влияния выявленных за период наблюдения других болезней // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 87–94. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-87-94

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-87-94

**S.Yu. Chekin, S.V. Karpenko, M.A. Maksioutov, P.V. Kascheeva,
A.M. Korelo, N.V. Shchukina, E.V. Kochergina, O.E. Lashkova, N.S. Zelenskaya**

Assessment of Radiation Risks of Mortality from Circulatory System Diseases in the Cohort of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, Considering the Influence of Other Diseases Identified During the Observation Period

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: S.Yu. Chekin, e-mail: chekin@nrer.ru

ABSTRACT

Purpose: To assess the radiation risk of mortality from circulatory system diseases (CSD) in the cohort of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, considering the impact of other diseases detected in them during the observation period.
Material and methods: Radiation risks of mortality from CSD were studied in the cohort of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident observed in the National Radiation and Epidemiological Register (NRER) system from 1986 to 2022. The studied deaths are included in the codes I00–I99 of the International Statistical Classification of Diseases of the 10th Revision (ICD-10). Among the 89,594 members of the studied cohort, 16,780 deaths from CSD were identified. Mean age at the beginning of exposure was 34 years, the average absorbed dose of external gamma exposure of the whole body was 0.133 Gy, the maximum dose was 1.5 Gy, the average duration of

exposure was 2.6 months. To analyze the dependence of the radiation risk of mortality from CSD on the presence of other diseases in them, regression models of excess relative risk (*ERR*) and nonparametric relative risk (*RR*) estimates in dose groups were used.
Results: The average estimate of the excess relative risk ratio *ERR*/Gy=0.53 for the entire cohort, which is quantitatively comparable to the previously obtained estimate of *ERR*/Gy=0.74 for mortality from solid malignancies in the same cohort. The assessment of the radiation risk of mortality from CSD in the cohort of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident depends on the presence of diseases from other categories identified in them during the observation period. Diseases of respiratory (J00-J99) and digestive organs (K00–K93) are radiation-competing risk factors for death from CSD. The risk group for radiation-related mortality from CSD with an estimate of *ERR*/Gy=1.22 consists of relatively healthy liquidators without respiratory and digestive diseases. Nonparametric estimates of relative radiation risk (RR) confirm the correctness of the linear non-threshold model of radiation risk of mortality of liquidators from CSD, regardless of the degree of multimorbidity of their health status.
Conclusions: The practical dose thresholds for mortality of liquidators from CSD depend on their health status and are in the range of 0.01–0.21 Gy, which is significantly less than the currently accepted ICRP level of 0.5 Gy. The determination of such thresholds does not mean that there is no effect of radiation at doses below the threshold doses. Further accumulation of radiation and epidemiological data in the NRER system will allow for the analysis of radiation risks considering multimorbidity, more detailed by diagnosis.

Keywords: *radiation risk, liquidators, National Radiation and Epidemiological Register, diseases of the circulatory system, relative risk, linear non-threshold model, multiplicative model, excess relative risk*

For citation: Chekin SYu, Karpenko SV, Maksioutov MA, Kascheeva PV, Korelo AM, Shchukina NV, Kochergina EV, Lashkova OE, Zelenskaya NS. Assessment of Radiation Risks of Mortality from Circulatory System Diseases in the Cohort of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, Considering the Influence of Other Diseases Identified During the Observation Period. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):87–94. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-87-94

Введение

Актуальные на сегодняшний день рекомендации Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) [1] включают рассмотрение радиационно-обусловленного вреда здоровью человека, связанного с эффектами, которые ранее назывались детерминированными эффектами. В настоящее время такие эффекты действия радиации называются тканевыми реакциями, так как многие из них определяются не только непосредственным действием облучения, но могут изменяться после облучения и проявляться в отдаленные после облучения периоды.

К тканевым реакциям относятся, в частности, радиационно-обусловленные избыточные случаи болезней системы кровообращения (БСК), рассмотренные в Публикации 103 МКРЗ [1], в специальном «Заявлении о тканевых реакциях» МКРЗ [2], и в Публикации 118 МКРЗ [3]. В документах МКРЗ было высказано опасение, что порог поглощенной дозы для БСК может составлять всего 0,5 Гр, в частности, при облучении сердца или головного мозга. Данный дозовый порог был выбран на основе идентификации по эпидемиологическим данным линейных беспороговых (ЛБП) моделей радиационного риска, исходя из увеличения частоты беспорогового эффекта не более чем на 1 %, т.е. исключительно для практических целей радиационной защиты [1–3].

Недавний международный обзор 93 исследований радиационных рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4] показал, что оценки коэффициентов ЛБП моделей для различных ССЗ характеризуются высокой гетерогенностью. В области доз от 0,5 Гр и менее оценки коэффициентов избыточного относительного риска (англ. Excess Relative Risk) на 1 Гр (ERR/Гр) для всех ССЗ в совокупности различались в десятки раз между исследованиями в разных облученных когортах: 95 % этих оценок занимал доверительный интервал (ДИ) от 0,06 до 0,84 при общем среднем значении 0,45. При этом традиционно изучаемые факторы, которые могут модифицировать радиационный риск, такие как пол, возраст и время после облучения, в разных облученных когортах оказывали качественно разное влияние на оценки ERR/Гр. Авторы обзора [4] приходят к заключению, что необходимы дальнейшие исследования для более детальной оценки модификаций радиационного воздействия в зависимости от образа жизни и медицинских факторов риска.

Радиационные риски при дозах облучения менее 0,5 Гр в настоящее время исследуются в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), наблюдающихся с 1986 г. в системе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [5]. Средняя доза внешнего гамма-облучения в когорте ликвидаторов общей численностью более 140 тыс. чел. составляет около 0,1 Гр, причем 99,6 % ликвидаторов имеют индивидуальные накопленные за время работ дозы менее 0,5 Гр [6]. В данной когорте уже за первые 15 лет наблюдений после аварии на Чернобыльской АЭС был обнаружен статистически значимый радиационный риск цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца и эссенциальной гипертензии [7, 8]. Далее, за 20-летний период наблюдений было установлено, что количественные оценки радиационных рисков ССЗ существенно зависят от наличия у ликвидаторов других болезней, выявленных за период наблюдения, в частности, от диабета, ожирения и повышенного артериального давления [9]. Статистически значимые радиационные риски БСК как по заболеваемости, так и по смертности продолжали наблюдаться в течение 30 с лишним лет после аварии. Для основной группы риска ликвидаторов мужского пола, въехавших в зону чернобыльских работ в период 1986–1987 гг., за 33-летний период наблюдения с 1986 по 2019 гг. средняя оценка радиационного риска смертности от БСК в виде показателя ERR/Гр составила 0,42 при 95 % ДИ (0,19, 0,66) [10]. Здесь следует отметить, что в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки в 1945 г., радиационный риск смертности от БСК для мужского населения был оценен в 6 раз меньшей величиной: ERR/Гр=0,07 при 95 % ДИ (–0,001, 0,16) [11].

В недавнем исследовании Корело А.М. и соавт. [12] было показано, что радиационные риски заболеваемости ликвидаторов для комплексов нескольких болезней (т.е. для случаев мультиморбидности пациентов) могут быть выше, чем радиационные риски для каждой отдельной болезни. К таким радиационно-связанным мультиморбидным состояниям, прежде всего, относились наборы 3–4 болезней (выявленные у одного ликвидатора) из 7 разных групп: болезней эндокринной системы, органов чувств, нижних дыхательных путей, органов пищеварения, костно-мышечной системы, мочеполовой системы, а также из ССЗ.

Хорошо известно, что с увеличением показателя мультиморбидности пациентов увеличиваются и показатели их смертности [13]. Например, 15-летнее исследование здоровья населения Дании [14] показало, что комбинации диагнозов из 5 разных групп (болезни костно-мышечной системы, болезни эндокринной системы, психические расстройства, неврологические болезни и ССЗ) увеличивают смертность пациентов в 76 раз (по сравнению с пациентами без этих диагнозов).

Принимая во внимание зависимость показателей смертности от показателей мультиморбидности и связь последних с дозой облучения, можно предположить, что оценки радиационных рисков смертности в конкретной облученной когорте будут зависеть от набора болезней, выявленных у членов этой когорты за период наблюдения. В таком случае высокая вариабельность опубликованных на сегодняшний день оценок радиационных рисков БСК в различных облученных когортах может быть частично обусловлена разными показателями мультиморбидности у членов этих когорт.

Целью данной работы является оценка радиационных рисков смертности от БСК в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с учетом влияния выявленных у них за период наблюдения заболеваний из других классов.

Материал и методы

В настоящем исследовании использованы данные наблюдений за когортой ликвидаторов, накопленные в системе НРЭР с 1986 по 2022 гг. Оценки радиационных рисков смертности от БСК выполнены для трехзначных рубрик кодов диагнозов I00–I99 Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [15, 16]. Для исследования радиационных рисков была сформирована когорта ликвидаторов по следующим критериям:

1. Мужчины с документально подтвержденной дозой внешнего гамма-облучения всего тела.
2. Период въезда в зону Чернобыльской аварии с 1986 по 1987 гг. включительно.
3. Отсутствие диагнозов злокачественных новообразований до даты въезда в зону Чернобыльской аварии.
4. Возраст на год въезда в зону Чернобыльской аварии от 18 до 69 лет включительно.
5. Наличие информации о состоянии здоровья, датах диагнозов заболеваний, о дате смерти или выбытия из-под наблюдения по другой причине, с 1986 по 2022 гг. включительно.

За период наблюдения 1986–2022 гг. среди 89 594 членов исследуемой когорты было выявлено 16 780 смертей от БСК. Средний возраст на год въезда в зону Чернобыльской аварии (на начало облучения) в исследуемой когорте составил 33,6 года, средняя длительность работ в зоне аварии 2,6 мес, а накопленная за период работ средняя поглощенная доза внешнего гамма-облучения всего тела составила 0,133 Гр.

Радиационные риски смертности от БСК оценивались как для всей когорты ликвидаторов, так и для различных подкогорт ликвидаторов с выявленными или, наоборот, отсутствующими у них за период наблюдения болезнями, которые входили в следующие 13 трехзначных рубрик МКБ-10 [15, 16]: инфекционные и паразитарные болезни (A00–B99), новообразования (C00–D48), болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90), психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы (F00–G99), болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни уха и сосцевидного отростка (H00–H95), болезни органов дыхания (J00–J99), болезни органов пищеварения (K00–K93), болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99), болезни костно-мышечной системы (M00–M99), болезни мочеполовой системы (N00–N99), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T98), внешние причины заболеваемости (V00–Y98).

Подкогорта с наличием выявленных болезней из конкретной трехзначной рубрики МКБ-10 [15, 16] включала ликвидаторов, у которых хотя бы раз за период наблюдения был установлен диагноз из этой рубрики. Подкогорта с отсутствием болезней из конкретной трехзначной рубрики включала ликвидаторов, у которых за период наблюдения какие-либо болезни из этой рубрики не были выявлены.

После оценки радиационных рисков смертности от БСК в вышеперечисленных подкогортах радиационные риски оценивались также в двух комбинированных подкогортах: для ликвидаторов с болезнями хотя бы из одной рубрики, связанной с увеличением радиационного риска, и для ликвидаторов, не имевших таких болезней.

Наблюдаемый показатель смертности $\lambda(e, r, c, D)$ был представлен в виде мультипликативной ЛБП модели [17]:

$$\lambda(e, r, c, D) = \lambda_0(e, r, c) \times RR(D) = \lambda_0(e, r, c) \times \times [1 + (ERR/\text{Гр})] \times D, \quad (1)$$

где $\lambda(e, r, c)$ – фоновый (в отсутствие исследуемого облучения) показатель смертности, требующий оценки; e – возраст на начало облучения ликвидатора; r – регион регистрации ликвидатора (субъекты РФ, сгруппированные в 15 регионов); c – календарный год наблюдения; D – индивидуальная накопленная за время работ поглощенная доза внешнего гамма-облучения всего тела, в Гр; $RR(D)$ – относительный риск, зависящий от дозы облучения D; ERR/Гр – коэффициент избыточного относительного риска на 1 Гр, требующий оценки.

Помимо оценки параметра ERR/Гр в ЛБП модели (1) относительный риск RR оценивался в разных дозовых группах, т.е. в группах ликвидаторов, имевших дозы из разных дозовых интервалов. В этом случае регрессионная модель имела следующий вид:

$$\lambda(e, r, c, dGr_n) = \lambda_0(e, r, c) \times RR_n, \quad (2)$$

где dGr_n – категориальная переменная, соответствующая n-ой дозовой группе, к которой относятся ликвидаторы; $RR_n = exp(\mu_n)$ – относительный риск для n-ой дозовой группы относительно контрольной дозовой группы (n=1), для которой $RR_1 = 1$ по определению; μ_n – оцениваемый параметр, соответствующий n-ой дозовой группе; остальные обозначения соответствуют формуле (1).

В модели (2) контрольная группа dGr_1 включала ликвидаторов с индивидуальными дозами из интервала $0 \leq D < 0{,}05$ Гр, группа dGr_2 – с дозами из интервала $0{,}05 \leq D < 0{,}15$ Гр и группа dGr_3 – с дозами $0{,}15 \leq D < 1{,}5$ Гр.

Оценки параметров моделей рисков (1) и (2) были получены с помощью специализированного пакета статистических программ Epicure [18], который использовался ранее при оценке радиационных рисков в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки 1945 г. [11]. В данном пакете для оценки неизвестных параметров (ERR/Гр, RR_n), их статистической значимо-

сти (величина *p*) и доверительных интервалов (ДИ) используется метод максимального правдоподобия [17]. Статистическая значимость отличия оценок *ERR*/Гр в подкогортах от средней оценки по всей исследованной когорте определялась в приближении нормального распределения оценок максимального правдоподобия, которое на практике хорошо соответствует эмпирическим распределениям оценок параметров в мультипликативных ЛБП моделях риска типа используемой здесь модели (1) [17].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены оценки радиационных рисков в виде коэффициентов избыточного относительного риска (*ERR*/Гр) ЛБП модели (1) для смертности от БСК ликвидаторов мужского пола, в зависимости болезней, выявленных у них за период наблюдения 1986–2022 гг.

Исследования приведены для всех трехзначных рубрик МКБ-10 [15, 16], за исключением O00–P96 (беременность, роды, состояния в перинатальном периоде), а также ввиду малочисленности диагнозов (менее 100 среди случаев смерти от БСК) рубрики Q00–Q99 (врожденные аномалии), R00–R99 (симптомы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях), U00–U85 (коды для особых целей) и Z00–Z99 (факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения).

Для всей исследованной когорты в среднем оценка *ERR*/Гр=0,53 при 95 % ДИ (0,31, 0,76) и величине *p*<0,001 (исследование № 1 в табл. 1), что количественно сравнимо с оценкой *ERR*/Гр=0,74 при 95 % ДИ (0,32; 1,22) для смертности от солидных злокачественных новообразований в этой же когорте, полученной ранее [19].

При разбиении всей когорты на две непересекающиеся (по списочному составу) подкогорты, с наличием или отсутствием болезней из определенной рубрики, следует ожидать расхождения оценок *ERR*/Гр в подгогортах в разные стороны от общего среднего значения. В последнем столбце табл. 1 приведена величина *p* для статистической значимости отличий оценок *ERR*/Гр в подгогортах от средней по всей когорте оценки *ERR*/Гр=0,53.

Как показывает табл. 1, только для трех трехзначных рубрик МКБ-10 (исследования №№ 5, 6, 8) из 14 рубрик, вошедших в анализ (исследования №№ 2–15), наблюдалась тенденция увеличения радиационного риска смертности ликвидаторов от БСК при наличии у них болезней из этих рубрик. Для подкогорт ликвидаторов с

Таблица 1

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (*ERR*/Гр) смертности от БСК (рубрики МКБ-10 I00–I99) в когортах ликвидаторов в зависимости от выявленных у них болезней за весь период наблюдения (1986–2022 гг.)

Estimates of excess relative risk (*ERR*/Gy) from circulatory system diseases mortality (ICD-10 I00–I99) in cohorts of liquidators depending on the diseases detected in them for the entire observation period (1986–2022)

№ исследования	Исследованные болезни по трёхзначным рубрикам МКБ-10	*ERR*/Гр (95 % ДИ)	Величина *p*	Число случаев смерти от БСК	Численность когорты	Значимость отличия от средней по когорте оценки *ERR*/Гр=0,53, величина *p*
1	Вся исследованная когорта	0,53 (0,31; 0,76)	<0,001	16 780	89 594	
2	A00–B99, наличие	0,19 (–0,44; 0,94)	>0,5	1 728	10 876	0,18
	A00–B99, отсутствие	0,54 (0,31; 0,79)	<0,001	15 052	78 718	0,48
3	C00–C97, наличие	0,50 (–0,33; 1,60)	0,265	905	12 191	0,48
	C00–C97, отсутствие	0,60 (0,37; 0,84)	<0,001	15 875	77 403	0,34
4	C00–D48, наличие	0,15 (–0,36; 0,74)	>0,5	2 219	20 671	0,11
	C00–D48, отсутствие	0,67 (0,43; 0,93)	<0,001	14 561	68 923	0,21
5	D50–D89, наличие	0,87 (-0,01; 2,02)	0,054	1 060	6 021	0,26
	D50–D89, отсутствие	0,53 (0,30; 0,77)	<0,001	15 720	83 573	0,50
6	E00–E90, наличие	0,65 (0,35; 0,97)	<0,001	8 823	49 362	0,27
	E00–E90, отсутствие	0,48 (0,17; 0,83)	0,002	7 957	40 232	0,40
7	F00–G99, наличие	0,44 (0,20; 0,69)	<0,001	13 763	69 999	0,30
	F00–G99, отсутствие	0,89 (0,37; 1,50)	<0,001	3 017	19 595	0,12
8	H00–H95, наличие	0,62 (0,31; 0,94)	<0,001	9 082	50 010	0,32
	H00–H95, отсутствие	0,41 (0,10; 0,75)	0,008	7 698	39 854	0,28
9	J00–J99, наличие	0,46 (0,21; 0,72)	<0,001	12 675	67 528	0,34
	J00–J99, отсутствие	**0,90 (0,43; 1,43)**	**<0,001**	**4 105**	**22 066**	**0,09**
10	K00–K93, наличие	0,49 (0,23; 0,75)	<0,001	12 065	65 341	0,41
	K00–K93, отсутствие	**0,90 (0,45; 1,41)**	**<0,001**	**4 715**	**24 253**	**0,09**
11	L00–L99, наличие	0,27 (–0,23; 0,85)	0,306	2 755	16 011	0,19
	L00–L99, отсутствие	0,55 (0,31; 0,80)	<0,001	14 025	73 583	0,45
12	M00–M99, наличие	0,52 (0,27; 0,78)	<0,001	13 060	69 913	0,48
	M00–M99, отсутствие	0,69 (0,23; 1,22)	0,002	3 720	19 681	0,28
13	N00–N99, наличие	0,39 (0,06; 0,76)	0,021	6 122	36 810	0,25
	N00–N99, отсутствие	0,67 (0,39; 0,98)	<0,001	10 658	52 784	0,23
14	S00–T98, наличие	0,10 (–0,27; 0,50)	>0,5	4 960	31 027	0,03
	S00–T98, отсутствие	0,68 (0,41; 0,96)	<0,001	11 820	58 567	0,20
15	V00–Y98, наличие	0,09 (–1,34; 2,36)	>0,5	269	3 136	0,32
	V00–Y98, отсутствие	0,54 (0,32; 0,77)	<0,001	16 511	86 458	0,48
16	J00–J99 и K00–K93, наличие	0,44 (0,16; 0,73)	0,002	9 807	54 408	0,31
	J00–K93, отсутствие	**1,22 (0,45; 2,14)**	**<0,001**	**1 847**	**11 133**	**0,06**

заболеваниями крови (D50–D89), эндокринной системы (E00–E90) или болезнями глаза и уха (H00–H95) оценки коэффициентов избыточного относительного риска *ERR*/Гр смертности от БСК превышали общую среднюю оценку *ERR*/Гр по всей исследованной когорте. Однако в этих трех подкогортах статистически значимые сами по себе оценки *ERR*/Гр (0,87, 0,65 и 0,62 соответственно) значимо не отличались от средней по всей когорте оценки *ERR*/Гр=0,53. В подкогорте численностью 66 661 чел., сформированной из ликвидаторов с наличием хотя бы одной болезни из этих трех рубрик, было зарегистрировано 12 452 случая смерти от БСК, но оценка *ERR*/Гр = 0,60 при 95 % ДИ (0,35, 0,88) статистически значимо не отличалась от средней по когорте (величина p=0,35). В подкогорте ликвидаторов с отсутствием болезней из этих трех рубрик численностью 22 933 чел. было зарегистрировано 4 328 случаев смерти от БСК, и оценка *ERR*/Гр=0,33 при 95 % ДИ (–0,08; 0,79) также статистически значимо не отличалась от средней по когорте (величина p=0,21). Подкогорта, составленная из ликвидаторов, каждый из которых имел болезни из всех трех рубрик D50–D89, E00–E90 и H00–H95, оказалась малочисленной (3 087 чел.), вследствие чего оценка радиационного риска в ней была статистически незначимой (величина p>0,5).

Для 11 трехзначных рубрик МКБ-10 (исследования №№ 2–4, 7, 9–15) из 14 исследованных при наличии болезней у ликвидаторов наблюдалось уменьшение радиационного риска смертности от БСК, по сравнению со средней величиной по всей исследованной когорте, а при отсутствии этих болезней – увеличение радиационного риска. В шести исследованиях (№№ 2–4, 11, 14, 15) наличие болезней приводило не только к снижению оценок *ERR*/Гр, но и к потере их статистической значимости (от p=0,265 до p>0,5), несмотря на достаточно большие численности подкогорт, превышающие 10 тыс. человек. Статистически значимые радиационные риски смертности от БСК отсутствовали у ликвидаторов с инфекционными и паразитарными болезнями (A00–B99), злокачественными новообразованиями (C00–C97), всеми новообразованиями (C00–D48), болезнями кожи и подкожной клетчатки (L00–L99), травмами и отравлениями (S00–T98), а также с выявленными внешними причинами заболеваемости (V00–Y98). В случае травм и отравлений (S00–T98) оценка *ERR*/Гр=0,10, хотя и была статистически незначима по отношению к «нулевой» модели с *ERR*/Гр=0, но все же оказалась статистически значимо (p=0,03) меньше, чем средний коэффициент риска по всей когорте (*ERR*/Гр=0,53). Для ликвидаторов с выявленными внешними причинами заболеваемости (V00–Y98) потеря статистической значимости оценки *ERR*/Гр при ее снижении до уровня 0,09 была обусловлена малочисленностью подкогорты (3 136 чел.).

В двух исследованиях (исследования № 10 и № 11), а именно, для ликвидаторов с отсутствием болезней органов дыхания (J00–J99) и для ликвидаторов с отсутствием болезней органов пищеварения (K00–K93) оценки избыточных относительных рисков статистически значимо (по уровню значимости p=0,09) увеличились от среднего по всей когорте значения *ERR*/Гр=0,53 до значения *ERR*/Гр=0,90 в подкогортах (коэффициенты риска увеличились в 1,7 раза от среднего значения).

Проанализировав изменения оценок *ERR*/Гр в подгогортах ликвидаторов с наличием или отсутствием заболеваний из 14 отдельных трехзначных рубрик МКБ-10 (табл. 1), можно заключить, что статистически значимые модификации радиационного риска смертности от БСК связаны только с болезнями органов дыхания (J00–J99) и органов пищеварения (K00–K93). Исследование № 16 в табл. 1 касается ситуаций, когда у каждого ликвидатора выявлены заболевания из обеих рубрик (J00–J99 и K00–K93), либо когда ни одного заболевания из этих рубрик не выявлено. В последнем случае радиационный риск смертности от БСК с оценкой *ERR*/Гр=1,22 статистически значимо (на уровне p=0,06) превышает среднюю по всей когорте оценку (коэффициент риска при этом увеличивается в 2,3 раза от среднего значения по всей когорте).

Здесь необходимо отметить, что средний достигнутый возраст в подкогорте ликвидаторов без заболеваний органов дыхания и пищеварения (J00–K93) составил 47 лет при *ERR*/Гр=1,22, а у ликвидаторов с диагнозами из обеих рубрик – 51,3 года при *ERR*/Гр=0,44. Это могло бы свидетельствовать о том, что радиационный риск смертности ликвидаторов от БСК заметно уменьшается с достигнутым возрастом. Однако проверка возрастной зависимости радиационного риска во всей исследованной когорте показала, что величина *ERR*/Гр с возрастом имеет противоположную тенденцию к небольшому увеличению (для этого эффекта величина p=0,07). С другой стороны, болезни органов дыхания и пищеварения являются частой причиной смерти человека, и при этом в когорте ликвидаторов ранее наблюдались статистически значимые радиационные риски как для заболеваемости этими болезнями, так и для смертности от них [10].

Таким образом, наблюдавшийся в данном исследовании эффект увеличения радиационного риска смертности от БСК у относительно более здоровых ликвидаторов, без заболеваний органов дыхания и пищеварения (J00–K93), не связан с влиянием возраста и требует дальнейшего исследования с применением анализа мультиморбидных состояний и конкурирующих рисков смертности человека.

Для анализа возможного существования дозового порога радиационного риска смертности от БСК в табл. 2 приведены непараметрические оценки относительного радиационного риска (*RR*) по дозовым группам в соответствии с моделью риска (2).

На рис. 1–3 представлены графики относительного риска $RR(D) = 1 + (ERR/\text{Гр}) \times D$, построенные по оцененным ЛБП моделям (1) с соответствующими коэффициентами из исследований № 1 и № 16 табл. 1, а также оценки *RR* по модели (2) в дозовых интервалах из табл. 2. Сплошной линией обозначена оценки *RR* по ЛБП модели (1), длинной прерывистой линией – нижняя граница (НГ) 95 % ДИ этой оценки, короткой прерывистой линией – верхняя граница (ВГ) 95 % ДИ оценки. Точками с вертикальными отрезками изображены непараметрические оценки *RR* с их 95 % ДИ в дозовых интервалах.

С учетом доверительных интервалов непараметрические оценки *RR* (2) очень хорошо согласуются с оценками *RR* по ЛБП модели (1). Все представленные здесь оценки *RR*, кроме одной, статистически значимы и превышают контрольный уровень *RR*=1. Только для ликвидаторов без заболеваний органов дыхания и пищеварения (J00–K93), на рис. 3 НГ 95 % ДИ оценки *RR* в интервале 0,05–0,15 Гр меньше 1, что, вероятно, обусловлено сравнительно небольшой численностью подкогорты, поскольку сами точечные оценки *RR* в дозовых интервалах совпадают с расчетом по ЛБП модели (1). Таким образом, непараметрические оценки *RR* подтверждают, что эффект действия внешнего гамма-облучения в виде увеличения смертности ликвидаторов от БСК является беспороговым, независимо от степени мультиморбидности состояния их здоровья.

Таблица 2

Оценки относительного радиационного риска (*RR*) смертности от БСК (рубрики МКБ-10 I00–I99) в когортах ликвидаторов в зависимости от выявленных у них за весь период наблюдения (1986–2022 гг.) болезней органов дыхания (J00–J99) и органов пищеварения (K00–K93)

Estimates of the relative radiation risk (*RR*) from circulatory system diseases mortality (ICD-10 I00–I99) in cohorts of liquidators depending on the respiratory (J00–J99) and digestive (K00–K93) diseases detected in them during the entire observation period (1986–2022)

Исследованная когорта	Интервал доз (D), Гр	Численность когорты	Число случаев смерти от БСК	Число человеко-лет под наблюдением	Относительный риск, RR (95 % ДИ)
Вся исследованная когорта	0 ≤ D < 0,05	14 421	2 499	388 188,5	1,00
	0,05 ≤ D < 0,15	37 634	7 087	985 588,0	1,07 (1,02, 1,12)
	0,15 ≤ D < 1,5	37 539	7 194	1 006 461,5	1,14 (1,09, 1,19)
Ликвидаторы с диагнозами из 2 рубрик МКБ-10: J00–J99 и K00–K93	0 ≤ D < 0,05	8 831	1 467	263 869,0	1,00
	0,05 ≤ D < 0,15	22706	4 128	663 938,5	1,06 (1,00, 1,12)
	0,15 ≤ D < 1,5	22 871	4 212	682 709,5	1,13 (1,06, 1,20)
Ликвидаторы с отсутствием диагнозов из 2 рубрик МКБ-10: J00–J99 и K00–K93	0 ≤ D < 0,05	1777	258	29 120,0	1,00
	0,05 ≤ D < 0,15	4 776	788	75 516,5	1,10 (0,96, 1,28)
	0,15 ≤ D < 1,5	4 580	801	75 860,0	1,26 (1,09, 1,45)

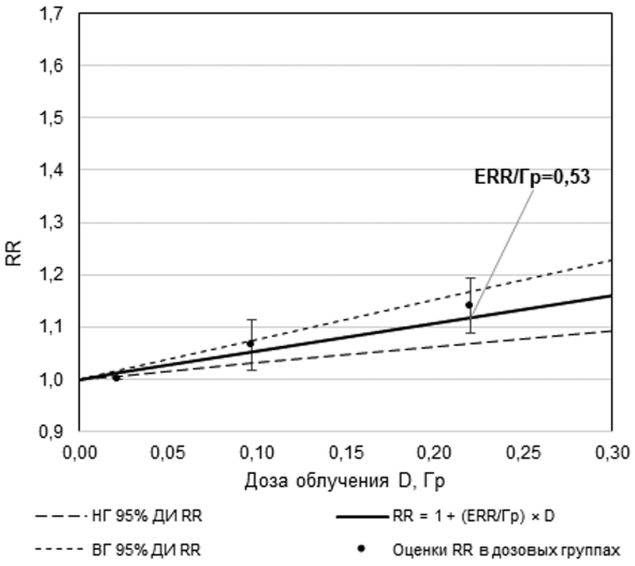


Рис. 1. Оценки относительного риска (*RR*) смертности от БСК для всей исследованной когорты ликвидаторов

Fig. 1. Estimates of the relative risk (*RR*) from circulatory system diseases mortality for the entire cohort of liquidators studied

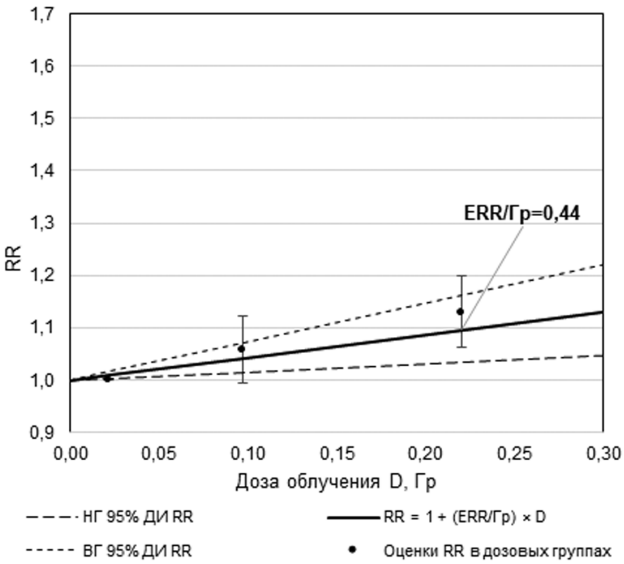


Рис. 2. Оценки относительного риска (*RR*) смертности от БСК при наличии у ликвидаторов диагнозов из двух рубрик МКБ-10 (J00–J99 и K00–K93)

Fig. 2. Estimates of the relative risk (*RR*) from circulatory system diseases mortality when liquidators have diagnoses from two ICD-10 headings (J00–J99 and K00–K93)

В табл. 3 приведены оценки практического дозового порога для смертности от БСК в когортах ликвидаторов. Оценки получены на основе ЛБП модели (1) и определяют дозы, при которых пожизненный радиационный риск не превышает 1 %, что не означает отсутствие эффекта облучения при дозах ниже пороговых. Общий подход к определению практического порога тканевых реакций первоначально был введен МКРЗ [1–3] и конкретизирован для ССЗ в последнем обзоре 2023 г. Little M. et al [4]. Пожизненный радиационный риск рассчитывался, исходя из ожидаемой продолжительности жизни ликвидаторов 73 года. Вследствие зависимости показателя *ERR*/Гр от состояния мультиморбидности ликвидаторов, практический дозовый порог меняется от 0,08 Гр у ликвидаторов с заболеваниями органов дыхания и пищеварения (J00–J99 и K00–K93) до 0,02 Гр у ликвидаторов без этих заболе-

Таблица 3

Оценка практического дозового порога для смертности от БСК в когортах ликвидаторов

Estimate of the practical dose threshold for mortality from circulatory system diseases in cohorts of liquidators

Исследованная когорта	ERR/Гр (95 % ДИ)	Численность когорты	Число человеко-лет под наблюдением	Число случаев смерти от БСК	Средний достигнутый возраст, лет	Практический дозовый порог, (95 % ДИ), Гр
Вся исследованная когорта	0,53 (0,31; 0,76)	89 594	2 380 238,0	16 780	51,0	0,06 (0,04, 0,10)
Ликвидаторы с диагнозами из 2 рубрик МКБ-10 (J00–J99 и K00–K93)	0,44 (0,16; 0,73)	54 408	1 610 517,0	9 807	51,3	0,08 (0,05, 0,21)
Ликвидаторы с отсутствием диагнозов из 2 рубрик МКБ-10 (J00–J99, K00–K93)	1,22 (0,45; 2,14)	11 133	180 496,5	1 847	47,0	0,02 (0,01, 0,06)

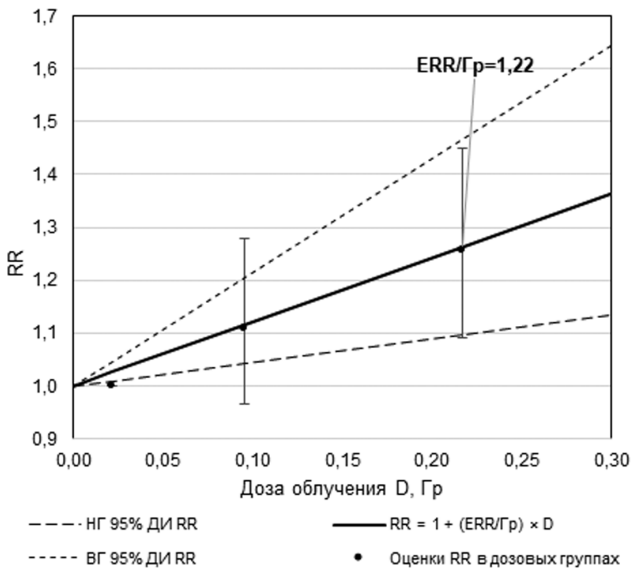


Рис. 3. Оценки относительного риска (*RR*) смертности от БСК при отсутствии у ликвидаторов диагнозов из рубрик МКБ-10 J00–K93

Fig. 3. Estimates of the relative risk (*RR*) from circulatory system diseases mortality in the absence of ICD-10 J00–K93 diagnoses in liquidators

ваний, при среднем значении для всей когорты 0,06 Гр. С учетом доверительных границ оценок показателей *ERR*/Гр практический дозовый порог для смертности ликвидаторов от БСК может находится в диапазоне 0,01–0,21 Гр, в зависимости от их возраста и состояния здоровья. Это существенно меньше принятого в настоящее время МКРЗ [1–3] уровня 0,5 Гр, который основан на показателе *ERR*/Гр=0,08 для смертности от всех БСК в совокупности [3].

Выводы

1. В когорте российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1986–2022 гг. идентифицирована линейная беспороговая модель радиационного риска смертности от БСК (трехзначные рубрики МКБ-10 I00–I99). Средняя по всей когорте оценка коэффициента избыточного относительного риска *ERR*/Г составляет 0,53, что количественно сравнимо с полученной ранее оценкой *ERR*/Гр=0,74 для смертности от солидных злокачественных новообразований в этой же когорте.
2. Впервые получены оценки радиационных рисков смертности от БСК с учетом мультиморбидности состояния здоровья ликвидаторов, т.е. с учетом выявленных у них болезней из других 14 трехзначных рубрик МКБ-10. В большинстве случаев (для 11 рубрик из 14) при наличии болезней у ликвидаторов наблюдалось уменьшение радиационного риска смертности от БСК, а при отсутствии этих болезней – увеличение радиационного риска.
3. Болезни органов дыхания (J00–J99) и органов пищеварения (K00–K93) являются конкурирующими по отношению к радиации факторами риска смерти от БСК. Радиационные риски смертности от БСК у ликвидаторов с отсутствием этих болезней в 2,3 раза выше, чем в среднем по всей когорте ликвидаторов (*ERR*/Гр=1,22 и *ERR*/Гр=0,53 соответственно). Таким образом, группу риска по радиационно-обусловленной смертности от БСК составляют относительно здоровые ликвидаторы, без заболеваний органов дыхания и пищеварения. Эффект увеличения радиационного риска смертности от БСК у относительно более здоровых ликвидаторов не связан с влиянием возраста и требует дальнейшего исследования с применением анализа мультиморбидных состояний и конкурирующих рисков смертности человека.
4. Непараметрические оценки относительного радиационного риска (*RR*) подтверждают корректность линейной беспороговой модели радиационного риска смертности ликвидаторов от БСК, независимо от степени мультиморбидности состояния их здоровья.
5. Практический дозовый порог для смертности от БСК в исследованных когортах ликвидаторов в среднем составляет 0,06 Гр и может находиться в диапазоне 0,01–0,21 Гр, в зависимости от возраста ликвидаторов и состояния их здоровья. Полученные оценки практического порога существенно меньше принятого в настоящее время МКРЗ уровня 0,5 Гр и не означают отсутствие эффекта облучения при дозах ниже пороговых.
6. Дальнейшее накопление радиационно-эпидемиологических данных в системе НРЭР позволит проводить анализ радиационных рисков с учетом мультиморбидности, более детализированной по диагнозам (группам диагнозов).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер. с англ. / Под общ. ред. М.Ф.Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Алана, 2009. 312 с. [Электронный ресурс]: http://www.icrp.org/docs/P103_Russian.pdf (дата обращения 30.04.2024).
2. International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions. ICRP ref 4825-3093-1464. Approved by the Commission on April 21, 2011. [Электронный ресурс]: https://www.icrp.org/docs/2011%20Seoul.pdf (дата обращения 30.04.2024).
3. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты // Труды МКРЗ. Публикация 118 / Под ред. А.В.Аклеева, М.Ф.Киселева. Челябинск: Книга, 2012. 384 с. [Электронный ресурс]: https://www.icrp.org/docs/P118_Russian.pdf (дата обращения 30.04.2024).
4. Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B., Tapio S., Bernier M.O., Kreuzer M., Cucinotta F.A., Bazyka D., Chumak V., Ivanov V.K., Veiga L.H. S., Livinski A., Abalo K., Zablotska L.B., Einstein A.J., Hamada N. Ionising Radiation and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // BMJ. 2023. V. 380. e072924. DOI: 10.1136/bmj-2022-072924.
5. Иванов В.К., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Власов О.К., Чекин С.Ю., Горский А.И., Корело А.М., Щукина Н.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы // Радиация и риск. 2021. Т.30. №1. С.7–39.
6. Питкевич В.А., Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютов М.А., Матяш В.А., Щукина Н.В. Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов // Радиация и риск. 1995. Специальный выпуск 2. С.3–44.
7. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., Kruglova Z.G., Petrov A.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Analysis of Incidence of Non-Cancer Diseases Among the Chernobyl Liquidators // Health Phys. 2000. V.78. No.5. P.495–501. DOI: 10.1097/00004032-200005000-00005.
8. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G.,

Kravchenko J.S. The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers // Health Phys. 2006. V.90. No.3. P.199–207. DOI: 10.1097/01.HP.0000175835.31663.ea.
9. Радиационная эпидемиология болезней системы кровообращения человека после радиационных аварий / Под ред. В.К.Иванова. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 168 с.
10. Чекин С.Ю., Максютов М.А., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е. Оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2021. Т.30. №1. С.78–93.
11. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // Radiat. Res. 2012. V.177. No.3. P.229–243. DOI: 10.1667/rr2629.1.
12. Корело А.М., Максютов М.А., Чекин С.Ю., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е. Анализ влияния облучения на мультиморбидность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №3. С.46–52.
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation // J. Chronic Dis. 1987. V.40. No.5. P.373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Willadsen T.G., Siersma V., Nicolaisdóttir D.R., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Reventlow S., Mercer S.W., Olivarius N.F. Multimorbidity and Mortality: A 15-year Longitudinal Registry-Based Nationwide Danish Population Study // J. Comorb. 2018. V.8. No.1. P.1–9. DOI: 10.1177/2235042X18804063.
15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 2). Женева: ВОЗ, 1995. 633 с.
17. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V.II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No.82. IARC: Lyon, 1987. 406 p.
18. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
19. Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2021. Т.30. №1. С.58–77.

REFERENCES

1. ICRP Publication 103. Ed. M.F.Kiselev, N.K.Shandala. Moscow, Alana Publ., 2009. 312 p. (In Russ.). Available at: http://www.icrp.org/docs/P103_Russian.pdf (accessed 30.04.2024).
2. International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions. ICRP ref 4825-3093-1464. Approved by the Commission on April 21, 2011 (In Russ.). Available at: https://www.icrp.org/docs/2011%20Seoul.pdf (accessed 30.04.2024).
3. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. Ed. A.V.Akleev, M.F.Kiselev. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2012. 384 p. (In Russ.). Available at: https://www.icrp.org/docs/P118_Russian.pdf (accessed 30.04.2024).
4. Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B., Tapio S., Bernier M.O., Kreuzer M., Cucinotta F.A., Bazyka D., Chumak V., Ivanov V.K., Veiga L.H. S., Livinski A., Abalo K., Zablotska L.B., Einstein A.J., Hamada N. Ionising Radiation and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. BMJ. 2023;380:e072924. DOI: 10.1136/bmj-2022-072924.
5. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Vlasov O.K., Chekin S.Yu., Gorskiy A.I., Korelo A.M., Shchukina N.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. 35-Year Experience in the Functioning of the National Radiation and Epidemiological Registry as a State Information System for Monitoring the Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2021;30;1:7–39 (In Russ.).
6. Pitkevich V.A., Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksyutov M.A., Matyash V.A., Shchukina N.V. Dosimetric Data of the All-Russia Medical and Dosimetric State Registry for Emergency Workers. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 1995;Special issue 2:3–44 (In Russ.).
7. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Chekin S.Yu., Kruglova Z.G., Petrov A.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Analysis of Incidence of Non-Cancer Diseases among the Chernobyl Liquidators. Health Phys. 2000;78;5:495–501. DOI: 10.1097/00004032-200005000-00005.
8. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S. The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers. Health Phys. 2006;90;3:199–207. DOI: 10.1097/01.HP.0000175835.31663.ea.
9. *Radiatsionnaya Epidemiologiya Bolezney Sistemy Krovoobrashcheniya Cheloveka posle Radiatsionnykh Avariy* = Radiation Epidemiology of Diseases of the Human Circulatory System after Radiation Accidents. Ed. V.K.Ivanov. Obninsk Publ., 2016. 168 p. (In Russ.).
10. Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Kashcheev V.V., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E. Assessment of Radiation Risks of Non-Oncological Diseases among Russian Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2021;30;1:78–93 (In Russ.).
11. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat. Res. 2012;177;3:229–243. DOI: 10.1667/rr2629.1.
12. Korelo A.M., Maksyutov M.A., Chekin S.Yu., Kochergina E.V., Lashkova O.E. Analysis of the Influence of Radiation on Multimorbidity of Participants in the Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;3:46–52 (In Russ.).
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. J. Chronic Dis. 1987;40;5:373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Willadsen T.G., Siersma V., Nicolaisdóttir D.R., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Reventlow S., Mercer S.W., Olivarius N.F. Multimorbidity and Mortality: A 15-year Longitudinal Registry-based Nationwide Danish Population Study. J. Comorb. 2018;8;1:1–9. DOI: 10.1177/2235042X18804063.
15. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10). V.1 (part 1). Geneva, WHO Publ., 1995. 698 p. (In Russ.).
16. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10). V.1 (part 2). Geneva, WHO Publ., 1995. 633 p. (In Rus.).
17. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V. II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No 82. IARC, Lyon, 1987. 406 p.
18. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. EPICURE User's Guide. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
19. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Glebova S.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of Radiation Risks of Malignant Neoplasms Among Russian Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk* =Radiation and Risk. 2021;30;1:58–77 (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: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-95-103

В.Ю. Усов[1], М.Л. Белянин[2], А.И. Безлепкин[3], О.Ю. Бородин[4], С.М. Минин[1], Е. Кобелев[1], Ю.Б. Лишманов[2], А.М. Чернявский[1], Н.Л. Шимановский[5]

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА MN(II) С ГЛЮКАРОВОЙ КИСЛОТОЙ КАК ОНКОТРОПНОГО ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МР-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

[1] Национальный медицинский исследовательский центр НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

[2] Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

[3] ООО Ветеринарная клиника «Алдан-Вет», Томск

[4] Томский областной онкологический диспансер, Томск

[5] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru , usov_v@meshalkin.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Поскольку в настоящее время селективные препараты для парамагнитного контрастного усиления (ПМКУ) при МРТ в онкологической клинике отсутствуют как таковые, мы попытались получить селективно-онкотропное парамагнитное контрастное средство (ПМКС) – соединение марганца Mn(II) с глюкаровой кислотой, которое ранее применялась в комплексе с ^{99m}Tc для ОФЭКТ рака молочной железы (РМЖ), и оценить на материале исследований у животных возможность использования Mn(II)-глюкарата (Глюкароманг) как онкотропного ПМКС при РМЖ.

Материал и методы: Синтез глюкаровой кислоты осуществлялся по модифицированной методике окислением D-глюкозы сильной азотной кислотой. Раствор D-глюкаровой кислоты использовался для получения глюкарата марганца путем соединения с оксидом или карбонатом марганца при избытке глюкарата в растворе, поскольку один атом марганца формирует комплекс с двумя молекулами глюкаровой кислоты.

Инъекционный раствор полученного Mn(II)-глюкарата доводился до pH=6,4–7,2 и стерилизовался путем микрофильтрации через фильтры Millipore с размером пор 0,22 мкм. Показатели токсичности LD_{10}, LD_{50}, LD_{90} (мл/кг) определяли на лабораторных белых мышах. МРТ-исследование *in vivo* опухолевого накопления Mn(II)-глюкарата проводили у ветеринарных пациентов – кошках (n = 9) с выявленным раком молочной железы, которым МРТ тела выполнялось для уточнения диагноза и оценки распространенности РМЖ, и 4 кошках с злокачественными опухолями области шеи и подчелюстной области (слюнных желез). Сканирование выполнялось на аппаратах Toshiba Titan Vantage (Canon Medical) и Magnetom Open (Siemens Medical), с последующей обработкой ПО Radiant (https://www.radiantviewer.com).

Результаты: В инъекционном растворе Mn(II)-глюкарата 0,5 М свободный марганец отсутствовал в обнаружимых количествах, избыток глюкаровой кислоты (обладает антинеопролиферативным действием) составлял до 2–2,5 %. Осмоляльность 1550±39 мОсмоль/(кг H_2O), вязкость 2,85±0,15 мПа·с при 37 ºС. При хранении в течение 6 мес высвобождения марганца из комплекса не отмечалось. Константа термодинамической устойчивости составила 17,6–17,9. Для инъекционного препарата «Mn(II)-глюкарат, 0,5М, водный р-р», показатели летальности при однократном введении у мышей составили соответственно: LD_{10}=6,8 ± 5,0 мл/кг, LD_{50}=15,1 ± 4,7 мл/кг, LD_{90}=37,5 ± 23,8 мл/кг.

При введении Mn(II)-глюкарата как лабораторным мышам, так и кошкам с РМЖ не отмечалось достоверных изменений картины крови и каких либо побочных эффектов. Препарат высокоинтенсивно аккумулировался в первичной опухоли и метастазах. Индекс усиления составил для T_1-ВИ 1,78 ± 0,082 (p < 0,02) для первичной опухоли и 1,49 ± 0,09 (p < 0,05) – для лимфогенных метастазов.

Заключение: Mn(II)-глюкарат представляет собой оригинальное парамагнитное контрастное средство с высокой устойчивостью, нетоксичное, обеспечивающее *in vivo* интенсивную МРТ-визуализацию опухолевых структур, в частности при раке молочной железы.

Ключевые слова: *магнитно-резонансная томография, парамагнитное контрастное усиление, Mn(II)-глюкарат, Глюкароманг, рак молочной железы, мыши, кошки*

Для цитирования: Усов В.Ю., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Бородин О.Ю., Минин С.М., Кобелев Е., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М., Шимановский Н.Л. Доклиническое исследование комплекса Mn(II) с глюкаровой кислотой как онкотропного парамагнитного контрастного препарата для МР-томографической визуализации злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 95–103. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-95-103

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-95-103

W.Yu. Ussov[1], M.L. Belyanin[2], A.I. Bezlepkin[3], O.Y. Borodin[4], S.M. Minin[1], E. Kobelev[1], Yu.B. Lishmanov[2], A.M. Chernyavsky[1], N.L. Shimanovsky[5]

Preclinical Study of the Mn(II) Complex with Glucaric Acid as an Oncotropic Paramagnetic Contrast Agent for MR Imaging of Malignant Tumors

[1] E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

[2] National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

[3] Aldan-Vet Veterinary Clinic LLC, Tomsk, Russia

[4] Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia

[5] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: W.Yu. Ussov, e-mail: ussov1962@yandex.ru , usov_v@meshalkin.ru

SUMMARY

Purpose: Since currently there are no selective drugs for paramagnetic contrast enhancement (PMC) in MRI in the oncology clinic as such, we tried to obtain a selective oncotropic paramagnetic contrast agent (PMCA) – Mn(II) manganese compound with glucaric acid (used in combination with ^{99m}Tc for breast cancer (breast cancer), and to evaluate on the basis of animal studies the possibility of using Mn(II)-glucarate (Glucaromang) as an oncotropic PMCA in breast cancer.
Material and methods: The synthesis of glucaric acid was carried out by a modified method by oxidation of D-glucose with strong nitric acid. A solution of D-glucaric acid was used to produce manganese glucarate by combining with manganese oxide or carbonate with an excess of glucarate in solution, since one manganese atom forms a complex with two glucaric acid molecules. The injection solution of the obtained Mn(II)-glucarate was adjusted to pH = 6.4–7.2 and sterilized by microfiltration through Millipore filters with a pore size of 0.22 μm. The toxicity indices LD_{10}, LD_{50}, LD_{90} (ml/kg) were determined in laboratory white mice. An *in vivo* MRI study of the tumor accumulation of Mn(II)-glucarate was performed in veterinary patients – cats (n = 9) with diagnosed breast cancer, who underwent body MRI to clarify the diagnosis and assess the extent of breast cancer, and 4 cats with malignant tumors of the neck and submandibular region (salivary glands). Scanning was performed using Toshiba Titan Vantage (Canon Medical) and Magnetom Open (Siemens Medical), with subsequent processing by Radiant (https://www.radiantviewer.com).
Results: In the injection solution of Mn(II)-glucarate 0.5 M, free manganese was absent in detectable amounts, the excess of glucaric acid (has an antineoproliferative effect) was up to 2–2.5 %. Osmolality 1550±39 mOsmol/(kg H_2O), viscosity 2.85±0.15 MPa·s, at 37 °C. When stored for 6 months, there was no release of manganese from the complex. The thermodynamic stability constant was 17.6–17.9. For the injection drug «Mn(II)-glucarate, 0.5M, aqueous solution", the mortality rates for single administration in mice were, respectively: LD_{10} = 6.8 ± 5.0 ml/kg, LD_{50}=15.1 ± 4.7 ml/kg, LD_{90}=37.5 ± 23.8 ml/kg . When administered Mn(II)-glucarate as laboratory mice and cats with breast cancer did not show significant changes in the blood pattern and any side effects. The drug accumulated intensively in the primary tumor and metastases. The index of enhancement for T_1-WI was 1.78 ± 0.082 ($p < 0.02$) for the primary tumor and 1.49 ± 0.09 ($p < 0.05$) for lymphogenic metastases.
Conclusion: Mn-glucarate is an original paramagnetic contrast agent, highly stable, non-toxic, providing *in vivo* intensive MRI imaging of tumor structures, in particular in breast cancer.

Keywords: *magnetic resonance imaging, paramagnetic contrast enhancement, Mn(II)-glucarate, Glucaromang, breast cancer, mice, cats*

For citation: Ussov WYu, Belyanin ML, Bezlepkin AI, Borodin OY, Minin SM, Kobelev E, Lishmanov YuB, Chernyavsky AM, Shimanovsky NL. Preclinical Study of the Mn(II) Complex with Glucaric Acid as an Oncotropic Paramagnetic Contrast Agent for MR Imaging of Malignant Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):95–103. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-95-103

Введение

Расширение возможностей современной магнитно-резонансной томографической диагностики сегодня определяется как совершенствованием технической базы современных МРТ-сканеров, так и созданием новых контрастирующих препаратов для визуализации патологических процессов и заболеваний [1]. При этом существенно, что до последнего времени новые контрасты – парамагнетики представляли собой неспецифические маркеры повышенной проницаемости гисто-гематических барьеров, не обладая специфичностью к определенным опухолевым, воспалительным процессам или атеросклерозу [2]. Исключением явилось в последнее время лишь гепатоспецифичное соединения гадолиния с гадоксетовой кислотой, селективность накопления которого в паренхиме печени является убедительно доказанной [3]. Однако специфические онкотропные парамагнитные контрастные препараты пока в практике клинической МРТ отсутствуют. Это в заметной степени вызвано тем, что для использования в качестве парамагнетика такого элемента, как гадолиний, обладающего наиболее выраженными парамагнитными эффектами, приходится непременно связывать его с комплексообразователями – дитиопентауксусной кислотой (ДТПА) или ее аналогами, поскольку в свободном состоянии Gd(III) весьма токсичен [4].

Совершенно в противоположном и более благоприятном положении в отношении наличного спектра органо- и патоспецифических препаратов находится радионуклидная томографическая диагностика, и в первую очередь – методы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), в которой для основного диагностического радионуклида ^{99m}Tc создан весьма широкий ряд именно патофизиологически специфичных препаратов. По счастью, близким химическим аналогом технеция и его соседом по VII столбцу таблицы Менделеева является марганец, обладающий сильными, лишь на 12–15 % уступающими гадолинию, парамагнитными свойствами, и в то же время – важный биологический микроэлемент [5], близкий к ^{99m}Tc по свойствам формирования координационных соединений. Поэтому представляется возможным попытаться создать органо- и патоспецифические соединения – парамагнетики для контрастирования в диагностической МР-томографии на основе применения именно комплексов марганца (II), используя их вместо ^{99m}Tc в технециевых радиофармпрепаратах и превратив их таким образом в парамагнетики. Этот подход оказался успешным и позволил в эксперименте получить парамагнитные комплексы для визуализации миокарда – Mn(II)-метоксиизобутилизонитрил (Mn(II)-МИБИ [6], и печеночной паренхимы – Mn(II)-ДТПА-ГДОФ [7], опухолей и метастатических поражений ЦНС – Mn(II)-ДМСА [8].

Такие соединения, как комплексы ^{99m}Tc с глюкогептоновой, глюкаровой и другими альдаровыми кислотами – продуктами окисления глюкозы, обладают высоким сродством к опухолям и позволяют визуализировать их даже в случае новообразований размерами 10 мм и менее [9]. Поэтому мы попытались продолжить «изотопный» подход к созданию новых парамагнитных контрастных препаратов, и в частности создать и оценить в эксперименте парамагнетик для визуализации первичной опухоли и метастазов рака молочной железы и других высокозлокачественных новообразований на основе комплекса Mn(II) с глюкаровой кислотой, структурно весьма близкого ^{99m}Tc-глюкарату (рис. 1).

Материал и методы

Методика синтеза парамгнетика

Синтез глюкаровой кислоты осуществлялся следующим образом [10–12]. В фарфоровой чашке емкостью 0,5 л смешивали 54 г D-глюкозы с 320 мл 25 %-ной азотной кислоты (d=1,15). Раствор нагревали на кипящей водяной бане при непрерывном перемешивании стеклянной палочкой. Реакционную смесь нагревали под тягой

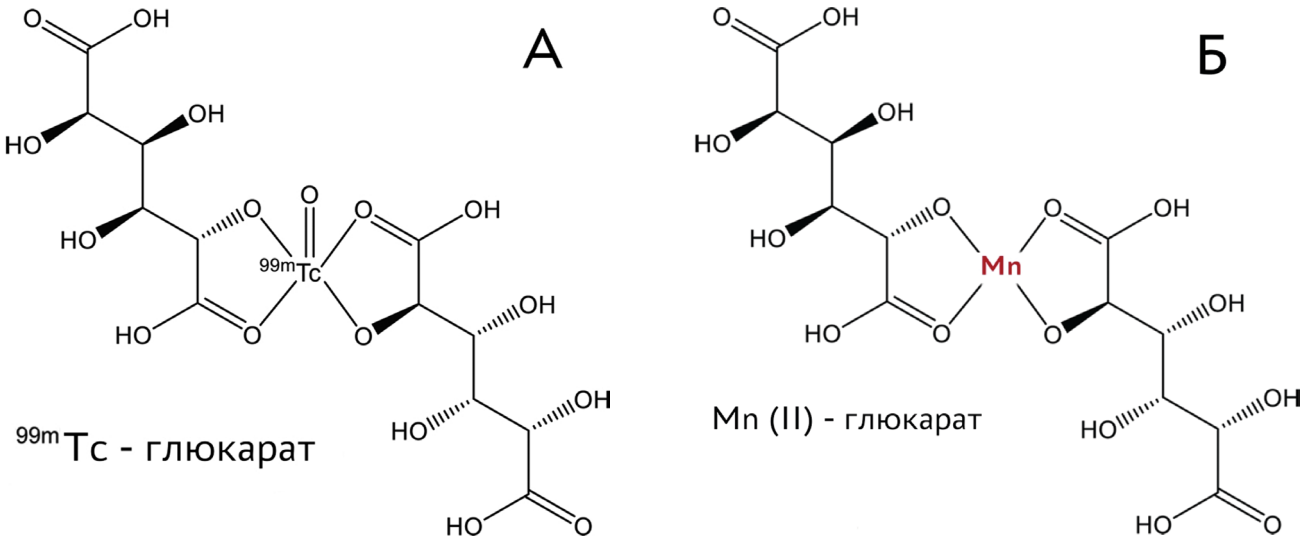


Рис. 1. Структурная формула Mn(II) – глюкарата (Б) в сравнении с глюкаратом технеция-99m (А). Структурные химические формулы комплексов глюкаровой кислоты с ^{99m}Tc-пертехнетатом и Mn(II). Mn(II), ^{99m}Tc формируют, в силу имеющихся доступных химических связей комплексы с двумя хелатирующими молекулами глюкаровой кислоты

Fig. 1. The structural formula of Mn(II) – glucarate (Б) in comparison with Technetium-99m glucarate (A). The structural chemical formulas of glucaric acid complexes with ^{99m}Tc pertechnetate and Mn(II). Mn(II), ^{99m}Tc form complexes with two chelating molecules of glucaric acid due to the available chemical bonds

до прекращения выделения окислов азота, после чего раствор упаривали до образования сиропа, окрашенного в желтовато-коричневый цвет. Полученную сиропообразную массу растворяли в небольшом количестве воды (10 мл) и, продолжая нагревание на водяной бане, постепенно нейтрализовали растертым углекислым калием до щелочной реакции на лакмус. При этом образовывалась хорошо растворимая в воде средняя калиевая соль сахарной кислоты, которую переводили в кислую соль путем обработки уксусной кислотой. Для этого к охлажденному раствору при помешивании добавляли по каплям ледяную уксусную кислоту до тех пор, пока проба хорошо перемешанного раствора не приобретала запаха уксусной кислоты. Полученную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 36-48 ч, после чего выпавшие кристаллы монокалиевой соли сахарной кислоты отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали несколькими миллилитрами ледяной воды. Полученный осадок, окрашенный в светло-коричневый цвет, растворяли в небольшом количестве горячей воды (35–40 мл), кипятили в течение 5 мин с 0,5 г активированного угля, фильтровали и фильтрат охлаждали. При охлаждении из фильтрата выпадала малорастворимая в воде чистая монокалиевая соль сахарной кислоты (глюкарат калия), которую отфильтровывали, промывали спиртом и высушивали. Выход составлял 20–22 г.

Определение подлинности проводили по реакции на остаток сахарной кислоты и калий. В пробирку размером 22×3 см с отшлифованной пробкой помещали 1–3 мг вещества, растворяли в 5 мл воды. Раствор окисляли 0,25 М йодатом натрия ($NaIO_4$). Смесь нагревали 30 мин при 100 °С, охлаждали и добавляли 0,2 мл этиленгликоля. Полученный раствор титровали 0,01 Н гидроокисью натрия (NaOH). Индикатор – метиловый красный. В этих же условиях проводили холостой опыт (без соли сахарной кислоты). Молекула сахарной кислоты при окислении образовывала 6 молекул муравьиной кислоты. Раствор вещества (1:50) давал характерную реакцию на калий (ГФХ, С. 744).

Чистота синтезированного глюкарата калия составляет более 99 %. Формула $C_6H_9O_8K$. Молекулярная масса 248,24. Точка плавления 188 °С (разложение).

Собственно комплекс Mn(II)-глюкарат (структурная формула см. выше рис. 1) получается из оксида или карбоната марганца(II) и глюкаровой кислоты или глюкарата калия (ч.д.а. или х.ч.), с их смешением в моляльных количествах в соотношении 1:2, предпочтительно в виде нанопорошков с частицами 70–80 нм, с добавлением следовых количеств воды, диспергированием и перемешиванием в шаровой мельнице в течение 20–30 мин, далее с растворением в физиологическом растворе и получением в итоге 0,5 М раствора Mn(II)-глюкарата, при pH 6,2–7,8, с последующим определением физико-химических характеристик полученного препарата.

При этом избыток глюкаровой кислоты в растворе составлял 2,0–2,5 %. Непосредственно перед введением инъекционный раствор стерилизовался фильтрацией через микрофильтры типа Millipore с размерами пор 0,22 мкм.

Обследованные животные

Были изучены основные токсикологические свойства по показателям летальности LD_{10}(мл/кг), LD_{50}(мл/кг), LD_{90} (мл/кг) у лабораторных мышей для глюкарата Mn(II) в физиологическом растворе, и также при сочетании с 0,5 М меглюмином (97,5 мг/мл), с 5 % раствором глюкозы, и с 5 % раствором поливинилпирролидона.

Возможности МР-томографической визуализации опухолей были изучены у 9 кошек – амбулаторных ветеринарных пациентов (масса тела 4 250 ± 235 г, возраст 5,2 ± 1,1 года), с установленным диагнозом или с подозрением на рак молочной железы, а также у 4 кошек с злокачественными опухолями шеи или подчелюстной области. Всем им были проведены МР-томографические исследования всего тела с парамагнитным контрастным усилением Mn(II)-глюкаратом. Контрольной группой послужили 7 условно здоровых кошек того же веса и возраста (масса тела 4 550 ± 290 г, возраст 6,1 ± 1,0 лет). Животные наркотизировались для обеспечения их неподвижности, находясь на спонтанном дыхании. Для этого внутримышечно вводили золетил-100, в дозе 2 мг/100 г массы тела животного. Исследуемый парамагнетик Mn(II)-глюкарат в дозе 0,1 ммоль/кг вводили в бедренную вену через периферический катетер 29G.

Исследование органного накопления соединения проводилось на высокопольном МР-томографическом сканере Toshiba Vantage Titan с магнитной индукцией 1,5 Тл. Измерение выполнялись непрерывно, кадрами длительностью 1–2 мин, 60 мин с момента введения контрастного вещества в течение. Во всех случаях порядок проведения полностью соответствовал всем требованиям ветеринарных диагностических исследований, а также Хельсинкской декларации [13]. Кроме визуального анализа, для всех исследованных анатомических локализаций накопление Mn(II)-глюкарата оценивалось по показателю индекса усиления (ИУ), как соотношение интенсивностей МР-сигнала T_1-ВИ при контрастировании и исходной:

$$\text{Индекс Усиления} = \frac{(\text{Интенсивность } T_1\text{-ВИ})_{\text{контраст}}}{(\text{Интенсивность } T_1\text{-ВИ})_{\text{исходная}}}$$

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Origin 6.1 (OriginLab, Texac).

Результаты

Исследование доксичности

В инъекционном растворе Mn(II)-глюкарата 0,5 М свободный марганец отсутствовал в обнаружимых количествах, избыток глюкаровой кислоты, которая в свободном виде обладает антинеопролиферативным действием [14], составлял до 2–2,5 %. Содержание свободного марганца при этом было ниже порога детектирования при ВЭЖХ. Содержание свободного глюкарата составляло до 2,5 %, при pH 6,2–7,8. Релаксивность Mn(II)-глюкарата R_1 = 4,1 1/(с·мМ), осмоляльность 1550 ± 39 мОсмоль/ (кг H_2O), при 37 ºС, и вязкость 2,85 ± 0,15 мПа·с, при 37 ºС. При хранении в течение 6 мес высвобождения марганца из комплекса не отмечалось. Константа термодинамической устойчивости составила 17,6–17,9. Показатели острой токсичности при однократном введении представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры острой токсичности Mn-глюкарата при однократном внутривенном введении лабораторным мышам в стерильном водном растворе, как среднее ± среднеквадратичное отклонение

Parameters of acute toxicity of Mn-glucarate, in sterile aqueous solution with a single intravenous injection to laboratory mice, as an average ± standard deviation

Препарат	LD_{10}, мл/кг	LD_{50}, мл/кг	LD_{90}, мл/кг
Mn-глюкарат, 0,5 М, водный р-р	6,8 ± 5,0	15,1 ± 4,7	37,5 ± 23,8
Mn-глюкарат, 0,5 М р-р с 0,5М меглюмина (97,5 мг/мл)	8,7 ± 4,1	18,5 ± 4,7	42,9 ± 23,9
Mn-глюкарат, 0,5 М р-р, с 5 % раствором глюкозы	7,1 ± 5,2	15,3 ± 3,8	43,2 ± 17,7
Mn-глюкарат, 0,5 М р-р, с 5 % раствором поливинилпирролидона	7,2 ± 4,7	19,3 ± 4,5	43,5 ± 14,7

Фантомное исследование сравнения Mn(II)-глюкарата с Gd-ДТПА

Наряду с определением релаксивности R_1 для Mn(II)-глюкарата, было проведено исследование визуализирующих свойств предложенной диагностической композиции с помощью неантропоморфных фантомов (пластиковые емкости по 100 мл), содержащих контрасты-парамагнетики (Mn(II)-глюкарат и Gd-ДТПА) в физиологических концентрациях, от 0 до 8 мМ/л. При исследовании визуализирующих свойств *in vitro* на неантропоморфных фантомах, при сравнении фантомных изображений предложенной диагностической композиции и прототипа оказалось, что визуально между ними отличия практически не было (рис. 2). В диапазоне физиологических концентраций – от 0,5 до 2 мМ/л – различия не отмечалось. При количественном анализе интенсивности T_1-взвешенного изображения показатели степени его усиления ИУ не отличался от такового для Gd-ДТПА. Релаксивность R_1 Mn(II)-глюкарата составляет 4,1 1/(мМ·с). При исследовании на том же МР-томографе и в тех же условиях релаксивность R_1 для Gd-ДТПА была определена как более высокая – 4,3 1/(мМ·с). Таким образом, фантомные исследования визуализационных свойств в T_1-взвешенном спин-эхо режиме показали способность Mn(II)-глюкарата обеспечивать эффективное парамагнитное контрастирование при МР-томографии.

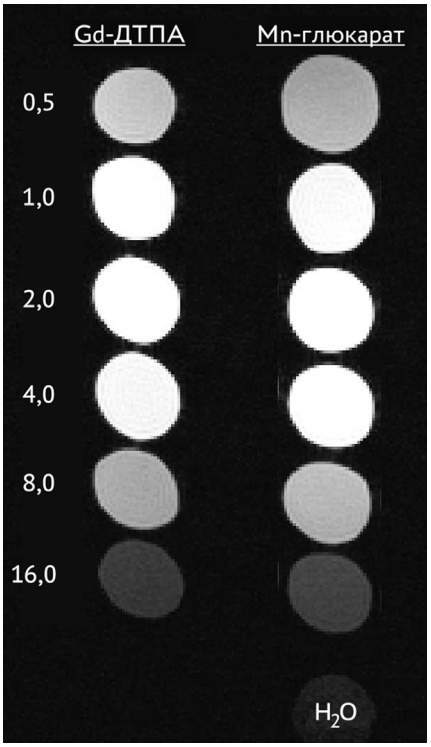


Рис. 2. Сравнение степени усиления интенсивности сигнала T_1-ВИ жидкостных водных фантомов с различным содержанием в них Mn(II)-глюкарата и Gd-ДТПА. Содержание препаратов в различных фантомах – значения слева в единицах мМ/л, параллельно изображению фантомов с комплексами Gd(III)-ДТПА и Mn(II)-глюкарата соответственно. Можно видеть, что визуально степень достигнутого усиления для того и другого препарата практически одинакова

Fig. 2. Comparison of the degree of signal enhancement T_1-WI of liquid aqueous phantoms with different contents of Mn(II) glucarate and Gd-DTPA in them. The content of agents in various phantoms is the values on the links, as mM/l, parallel to the image of phantoms with Gd(III)-DTPA and Mn(II)-glucarate complexes, respectively. It can be seen that visually the degree of enhancement achieved for both drugs is almost

МРТ-визуализация животных

Динамика накопления Mn(II)-глюкарата опухолевыми структурами при болюсном введении показала, что его аккумуляция в опухоли носит перфузионно-независимый прогредиентный характер (рис. 3) и обеспечивает в итоге чуть более яркое контрастирование и собственно опухоли, и метастатически пораженных лимфоузлов,

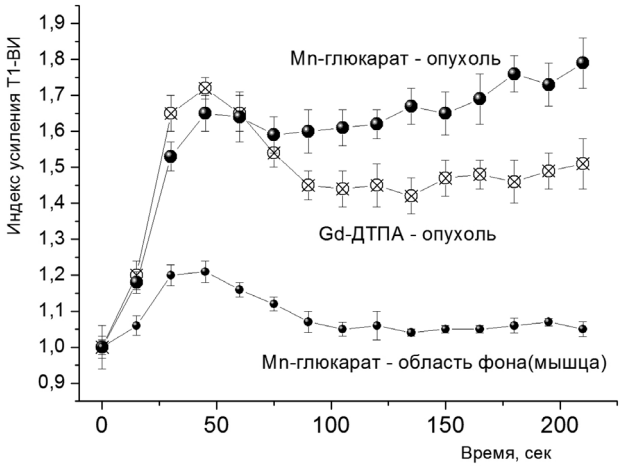


Рис. 3. Сравнение кривых опухолевого и фонового накопления Mn(II)-глюкарата (сплошные кружки) и Gd-ДТПА (перечеркнутые кружки) у кошки при низкодифференцированном раке слюнной железы слева. Оценка интенсивности накопления по значению ИУ демонстрирует кривую содержания в опухоли, типичную для перфузионно-зависимого накопления этого препарата, с заметным компонентом обратного вымывания первоначально поглощенного опухолью соединения и медленным накоплением в опухоли после 80–90 с. Mn(II)-глюкарат прогредиентно накапливается в опухолевых структурах, без заметного обратного вымывания, что более типично для рецепторно- и метаболически связываемых тканью опухоли соединений, и достигает в итоге большей степени усиления T_1–ВИ

Fig. 3. Comparison of the curves of tumor accumulation of Mn(II)-glucarate (solid circles) and Gd-DTPA (crossed circles) in a cat with low-grade salivary gland cancer on the left. Assessment of accumulation intensity as Enhancement Index demonstrates a tumor content curve typical of perfusion-dependent accumulation of this drug, with a noticeable component of reverse leaching of the compound initially absorbed by the tumor and slow accumulation in the tumor after 80–90 s. Mn(II)-glucarate accumulates progrediently in tumor structures, without noticeable reverse leaching, which is more typical for compounds that are receptor- and metabolically bound to tumor tissue, and eventually reaches a greater degree of T_1-WI enhancement

как при визуальной, так и при количественной оценке (рис. 4), по сравнению с Gd-ДТПА.

При сравнении картины контрастного усиления новообразований с использованием Mn(II)-глюкарата и Gd-ДТПА, как визуально, так и при количественной оценке интенсивности изображения (рис. 4), оказалось, что интенсивность контрастирования Mn(II)-глюкаратом незначительно выше, чем Gd-ДТПА, вероятно за счет отмеченных выше (рис. 3) особенностей кинетики поглощения препарата опухолевой тканью.

Дополнительным аргументом, указывающим на значительные отличия Mn(II)-глюкарата и Gd-ДТПА по механизмам поглощения и выведения, является то, что степень контрастирования почек и мочевого пузыря при выведении Mn(II)-глюкарата невелики и не сопровождаются массивным выходом контраста в просвет мочевого пузыря, как можно видеть на фронтальных постконтрастных сканах с охватом почек и мочевого пузыря (рис. 5А и Б).

Количественная оценка накопления глюкарата Mn(II) в различных патологических и нормальных анатомических структурах при раке молочной железы у животных осуществлялась с использованием показателя индекса усиления T_1-ВИ спин-эхо изображения, как представлено выше.

Визуальная картина накопления Mn(II)-глюкарата при раке молочной железы у животных очевидно свидетельствовала о высокоинтенсивной аккумуляции препарата в собственно первичной опухоли, как можно видеть на рис. 6 и 7, и также в метастатически пораженных лимфатических подмышечных узлах (рис. 8).

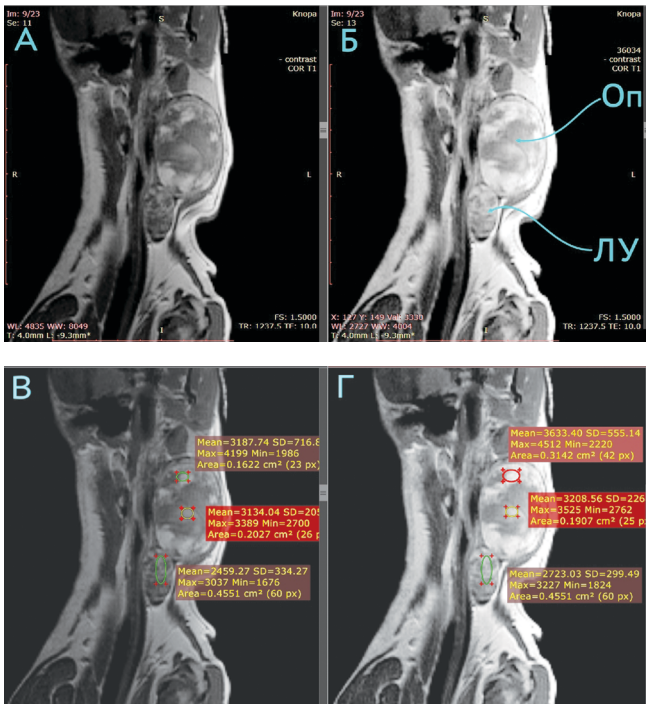


Рис. 4. Сравнение статических постконтрастных сканов области опухолевого поражения у того же животного, что и на рис. 3. T_1-ВИ в фронтальных плоскостях через толщу опухоли (Оп) и метастатически пораженного ближайшего к опухоли лимфоузла (ЛУ) в левой половине подчелюстной – шейной области, полученные спустя 18–20 мин после введения контраста-парамагнетика. А – после введения Gd-ДТПА, Б – после введения Mn(II)-глюкарата. Оба препарата в одинаковой дозировке 2 мл 0,5 М раствора препарата на 10 кг веса тела животного, внутривенно. В и Г – результаты количественной обработки – определения интенсивности T_1-ВИ после ведения контраста-парамагнетика. В – после введения Gd-ДТПА, Г – после введения Mn(II)-глюкарата. Можно видеть как визуально, так и при количественной оценке, что интенсивность изображения опухоли при использовании Mn(II)-глюкарата выше на 7–15 %

Fig. 4. Comparison of static post-contrast scans of the tumor lesion area in the same animal as in Fig. 8. T_1-WI in the frontal planes through the thickness of the tumor (Оп) and the metastatically affected lymph node closest to the tumor (ЛУ) in the left half of the submandibular - cervical region, obtained 18–20 minutes after the introduction of a paramagnetic contrast. A – after administration of Gd-DTPA, Б – after administration of Mn(II)-glucarate. Both drugs in the same dosage are 2 ml of 0.5 M solution of the drug per 10 kg of animal body weight, intravenously. B and Г are the results of quantitative processing – determination of T_1-WI intensity after conducting a paramagnetic contrast. B – after administration of Gd-DTPA, Г – after administration of Mn(II)-glucarate. It can be seen, both visually and quantitatively, that the intensity of the tumor image when using Mn(II)-glucarate is 7–15 % higher

При этом патологическое накопление в пораженных лимфоузлах в силу анатомического расположения молочных желез по нижнепередней поверхности грудной клетки и по передней поверхности брюшной полости у кошек носило двусторонний характер (рис. 8).

При наличии метастатического поражения легкого (рис. 9) оно также аккумулировало Mn(II)-глюкарат и позволяло визуализировать его по T_1-ВИ. У четырех кошек при этом отмечались также кардиотоксические эффекты проводимой химиотерапии рака молочной железы, в частности клинические проявления сердечной недостаточности, обусловливающие выраженное контрастирование миокарда диффузного характера, со значительным индексом усиления (рис. 9Б, табл. 2)

Таким образом, представленные здесь результаты экспериментального исследования у животных позволяют считать, что Mn(II)-глюкарат представляет собой малоопасное парамагнитное соединение, с достаточно высокой релаксивностью R_1, обладающее высоким срод-

Таблица 2

Показатель индекса усиления T_1-ВИ спин-эхо для опухолевых и нормальных тканей у кошек с раком молочной железы и здоровых контрольных животных

Index of T_1-WI enhancement of spin echo scans for the tumor and normal tissues in cats with breast cancer and in healthy control animals

Область исследования	Рак молочной железы (n = 9)	Контрольные условно здоровые животные (n=7)
Опухоль молочной железы – периферические отделы	1,78 ± 0,082 (p < 0,02)	1,05 ± 0,07
Опухоль молочной железы – центральные отделы	1,40 ± 0,25 (p < 0,02)	1,03 ± 0,08
Метастатически пораженные лимфатические узлы – правосторонние аксиллярные (выявлены у 6 животных из 9, всего 11 локализаций)	1,49 ± 0,09 (p < 0,05)	1,03 ± 0,07
Метастатически пораженные лимфатические узлы – левосторонние аксиллярные (выявлены у 7 животных из 9, всего 10 локализаций)	1,41 ± 0,09 (p < 0,05)	1,02 ± 0,08
Метастазы опухоли молочной железы в легкие. (выявлены у 5 животных из 9)	3,05 ± 0,62 (p < 0,005)	1,09 ± 0,12
Миокард левого желудочка и межжелудочковой перегородки	1,36 ± 0,17 (p > 0,05)	1,32 ± 0,12
Мышцы – длинные разгибатели спины	1,02 ± 0,04 (p > 0,05)	1,03 ± 0,05
Печень	1,22 ± 0,09 (p > 0,05)	1,27 ± 0,12
Селезенка	1,37 ± 0,07 (p > 0,05)	1,42 ± 0,11
Правая почка	1,32 ± 0,09 (p > 0,05)	1,35 ± 0,09
Левая почка	1,35 ± 0,11 (p > 0,05)	1,354± 0,15

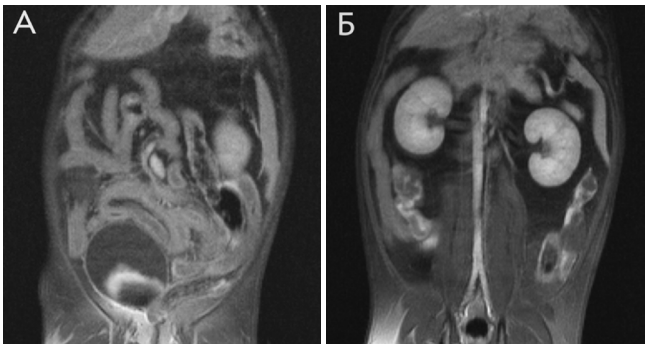


Рис. 5. Постконтрастные T_1-ВИ изображения брюшной полости (А) и забрюшинного пространства (Б) кошки с опухолью молочной железы, спустя 20 мин после введения Mn(II)-глюкарата. Можно видеть минимальное следовое проникновение контраста-парамагнетика в области мочевого пузыря (А), а также слабоинтенсивное контрастирование почек Mn(II)-глюкаратом (Б), свидетельствующие об отсутствии активной фильтрации и выведения контраста-парамагнетика почками

Fig. 5. Post-contrast T_1-VI images of the abdominal cavity (A) and retroperitoneal space (Б) of a cat with a breast tumor, 20 minutes after administration of Mn(II)-glucarate. One can see minimal trace penetration of the paramagnetic contrast in the bladder area (A), as well as low – intensity contrast of the kidneys with Mn(II)-glucarate (Б), indicating the absence of active filtration and excretion of the paramagnetic contrast by the kidneys

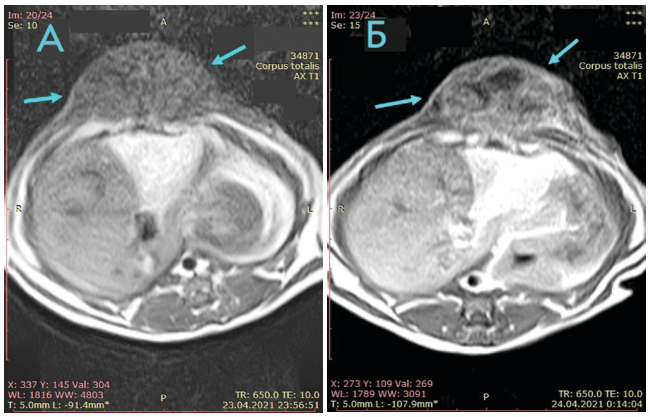


Рис. 6. Картина контрастного усиления первичной опухоли при раке молочной железы у кошки, при парамагнитном контрастном усилении МРТ с помощью глюкарата Mn(II). А – исходное бесконтрастное T_1 спин-эхо аксиальное изображение, полученное на уровне середины молочной железы, при TR = 650 мс, TE =10 мс, Б – идентичное по параметрам изображение спустя 10–12 мин после внутривенного введения Mn(II)-глюкарата в дозе 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела животного. На обоих изображениях (А и Б) опухоль отмечена стрелками

Fig. 6. The picture of contrast enhancement of the primary tumor in breast cancer in an animal (cat), with paramagnetic contrast enhancement of MRI using Mn(II) glucarate. A is the initial contrast-free T_1 spin – echo axial image obtained at the level of the middle of the breast, at TR = 650 ms, TE =10 ms, Б is the image 10–12 minutes after intravenous administration of Mn(II)-glucarate at a dose of 2 ml of 0.5 M solution per 10 kg of animal body weight. The same parameters of repetition times and echo. In both images (A and Б), the tumor is marked with arrows

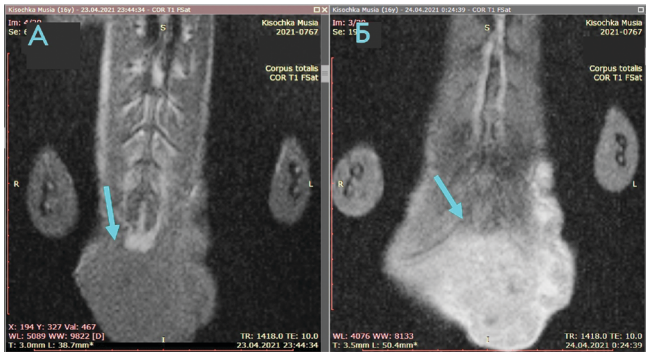


Рис. 7. Картина фронтальных срезов спин-эхо T_1-ВИ, с подавлением сигнала от жировой ткани, с визуализацией первичной опухоли — рака молочной железы у кошки. А — исходное бесконтрастное T_1 спин-эхо фронтальное изображение, полученное на уровне середины толщины опухоли, при TR = 1420 мс, TE =10 мс. Б — изображение спустя 10–12 мин после внутривенного введения Mn(II)-глюкарата в дозе 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела животного. Те же параметры времен повторения и эхо. На обоих изображениях (А и Б) опухоль отмечена стрелкой. После парамагнитного контрастирования Mn(II)-глюкаратом обращает на себя внимание контрастное усиление пораженной цепочки лимфоузлов — усиленная визуализация по левому краю опухоли и затем в сторону к подмышечной области слева

Fig. 7. The picture of frontal sections in the T_1-WI spin echo, with suppression of the signal from adipose tissue, with visualization of the primary tumor - breast cancer in a cat. A is the initial contrast-free T_1 spin-echo frontal image obtained at the level of the middle of the tumor thickness, at TR = 1420 ms, TE = 10 ms. Б – image 10–12 minutes after intravenous administration of Mn(II)-glucarate in a dose of 2 ml of 0.5 M solution per 10 kg of animal body weight. The same parameters of repetition times and echo. In both images (A and Б), the tumor is marked with arrows. After paramagnetic contrast with Mn(II)-glucarate, the contrast enhancement of the affected chain of lymph nodes is noteworthy – enhanced visualization along the left edge of the tumor and then to the axillary region on the left

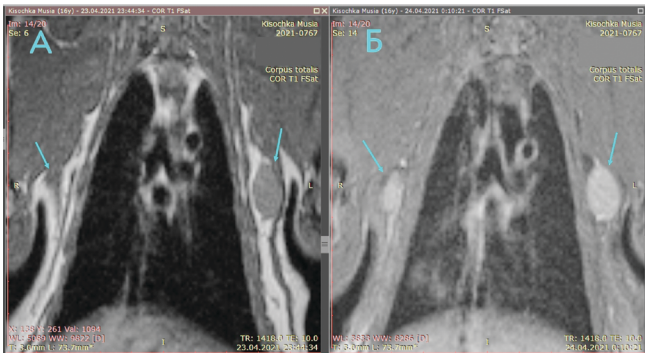


Рис. 8. T_1-ВИ спин-эхо метастатически пораженных подмышечных лимфатических узлов кошки с раком молочной железы слева и справа. TR = 1418 мс, TE =10 мс. А – исходное бесконтрастное T_1 спин-эхо фронтальное изображение, полученное на уровне подмышечных впадин. Б – изображение спустя 10–12 мин после внутривенного введения Mn(II)-глюкарата в дозе 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела животного. Лимфатические узлы в плоскости срезов отмечены стрелками, при этом постконтрастное усиление их (изображение Б) весьма выражено по интенсивности. Также обращает внимание постконтрастное локальное усиление T_1-ВИ в области нижней доли правого легкого.

Fig. 8. T_1-WI spin-echo of metastatically affected axillary lymph nodes of a cat with breast cancer, both left and right. TR = 1418 ms, TE =10 ms. A is the original contrast-free T_1 spin-echo frontal image obtained at the level of the armpits. Б – image 10–12 minutes after intravenous administration of Mn(II)-glucarate at a dose of 2 ml of 0.5 M solution per 10 kg of animal body weight. The lymph nodes in the plane of the slices are marked with arrows, while their post-contrast enhancement (image Б) is very pronounced in intensity. Attention is also drawn to the post-contrast enhancement of T_1-WI in the lower lobe of the right lung.

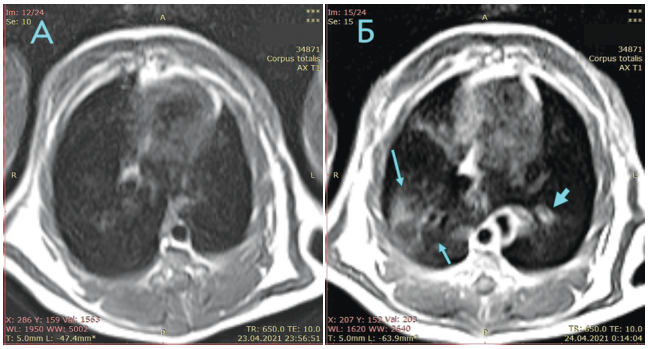


Рис. 9. Исходное бесконтрастное (А) и постконтрастное (после введения Mn(II)-глюкарата, Б) T_1 спин-эхо изображения органов грудной клетки на уровне середины левого желудочка сердца – нижних долей легких. Стрелками (тонкие – в области правого легкого, толстая – прикорнево слева) отмечены очаги опухолевого метастатического накопления Mn(II)-глюкарата в толще паренхимы нижних долей легких, больше справа. Одновременно обращает на себя внимание выраженное диффузное усиление изображения миокарда при контрастировании Mn(II)-глюкаратом

Fig. 9. The initial contrast-free (A) and post-contrast (after administration of Mn(II)-glucarate, Б) T_1 spin-echo images of the chest organs at the level of the middle of the left ventricle of the heart – the lower lobes of the lungs. The arrows (thin – in the area of the right lung, thick – basally on the left) indicate foci of tumor metastatic accumulation of Mn(II)-glucarate in the thickness of the parenchyma of the lower lobes of the lungs, more on the right. At the same time, attention is drawn to the pronounced diffuse enhancement of the myocardial image when contrasting with Mn(II)-glucarate

ством к злокачественным образованиям и позволяющее осуществить контрастирование как первичных, так и метастатических опухолевых структур.

Обсуждение

До сих пор единственным очевидно успешным примером создания и внедрения в клиническую практику парамагнитного контрастного препарата с высокой органной специфичностью является комплекс Gd(III) с гадоксетовой кислотой (препарат Примовист компании Шеринг–Байер) [2], который в более чем половине введенной дозы накапливается в паренхиме печени, за счет активного поглощения именно сохранными гепатоцитами [3]. Другие парамагнетики, используемые в клинике, представляют собой неспецифические маркеры повышенной при различных патологических состояниях и заболеваниях проницаемости гистогематических барьеров [2].

В то же время радиофармпрепараты, используемые сегодня в динамических сцинтиграфических и ОФЭКТ/КТ исследованиях, являются органо- и патоспецифичными, что повышает их диагностическую информативность, позволяя охарактеризовать определенные особенности патологического процесса количественно. Поэтому представляется весьма целесообразным попытаться реализовать такой подход и в области парамагнитного контрастного усиления как важнейшей диагностической процедуры в МРТ [15]. В последние годы в эксперименте изучались возможности получения патоспецифичных контрастов-парамагнетиков для диагностики наиболее социально-важных заболеваний. Оказалось, что такой подход возможен. В частности, комплекс Mn(II)-ДМСА проявляет высокую тропность к опухолям различных локализаций [16], заметную опухолетропность определяет также комплекс Mn(II) с гексаметилпропиленаминоксимом [17], а селективное накопление в миокарде продемонстрировал комплекс Mn (II) с метоксиизобутилизонитрилом [6]. Учитывая, что такие соединения, как ^{99m}Tc-глюкарат и ^{99m}Tc-глюкогептонат, также являются эффективными в ОФЭКТ/КТ визуализации опухолевых поражений молочной железы [18], повреждений миокарда [19, 20] и головного мозга [21–23], представляется целесообразным изучить возможность использования глюкаровой кислоты в составе не только радиофармпрепарата ^{99m}Tc при ОФЭКТ, но и контраста-парамагнетика в комплексе с Mn(II) при контрастировании в МРТ.

В нашем исследовании мы в токсикологическом фрагменте – оценке токсичности препарата у лабораторных мышей – убедились, что комплекс Mn(II) с глюкаровой кислотой по основному токсикологическому показателю LD_{50} – относится к группе 4 (малоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76. Этого, вообще говоря, следовало и ожидать, поскольку глюкаровая кислота в чистом виде хорошо известна как препарат для профилактики опухолевого роста и повреждений [14, 24]. В настоящее время ведется полноценное токсикологическое исследование Mn(II)-глюкарата. Применяя Mn(II)-глюкарат в обычной для парамагнетиков дозе 2 мл 1 М раствора на 10 кг веса тела оказывается возможным достичь интенсивного усиления изображения не только собственно первичной опухоли (рис. 6, 7), но и лимфогенных (рис. 8) и отдаленных гематогенных (рис. 9) метастазов.

Кинетика накопления Mn(II) глюкарата в опухоли при раке молочной железы, как представлено на рис 2, достаточно медленная (десятки секунд–минуты) и не перфузионно-зависимая, отличаясь как от Gd-ДТПА, так и хорошо известной кинетики поглощения ^{18}F-фтордезоксиглюкозы [25]. За счет прогредиентного характера поглощения Mn(II)-глюкарата в опухоли, интенсивность ее контрастирования при использовании Mn(II)-глюкарата даже несколько выше, чем с Gd-ДТПА (рис. 3), хотя по показателю релаксивности R_1 Mn(II)-глюкарат уступает Gd-ДТПА. Это согласуется с доказанными ранее преимуществами ^{99m}Tc-глюкарата при ОФЭКТ/КТ перед МРТ с контрастным усилением в диагностике рецидивных опухолей [26]. Однако воз-

можность использования Mn(II)-глюкарата в качестве биологического маркера какого либо определенного физиологического или патофизиологического процесса по нашим, пока еще первоначальным, результатам при этом пока неясна. Впрочем, нельзя исключать, что какой-либо из кинетических параметров поглощения Mn(II)-глюкарата может оказаться взаимосвязанным с показателями жизнеспособности опухоли.

Мы вполне понимаем, что недостатком нашего исследования было то, что непосредственно тканевые механизмы поглощения Mn(II)-глюкарата опухолью мы здесь не исследовали, оценивая на текущем этапе лишь функциональную пригодность препарата для контрастированной МРТ-визуализации опухолей и его безопасность.

Глюкаровая кислота в качестве радиофармпрепарата, будучи помечена ^{99m}Tc, зарекомендовала себя в качестве высокоэффективного средства визуализации не только опухолевых, но и ишемических поражений сердца [19, 20, 27] и головного мозга [21, 27]. В ходе нашего исследования эта способность также нашла свое подтверждение. В частности, как можно видеть из табл. 2, и из рис. 8 и 9, у пациентов при поражении сердца диффузного характера препарат накапливается в дозировке, достаточной для визуализации этого повреждения. Это свойство требует дальнейшего углубленного исследования в группах с различным по генезу и тяжести повреждением сердца, но уже имеющиеся результаты показывают, что Mn(II)-глюкарат может служить для активного контрастирования поврежденных структур сердца на фоне основного заболевания – рака молочной железы.

Рискнем здесь также предположить, что и другие кислоты группы альдаровых кислот, и глюкогептоновая кислота и ее аналоги также могут оказаться основой для высокоэффективных нетоксичных опухолетропных парамагнитных контрастных диагностических и тераностических препаратов на основе их комплексообразования с Mn(II) [28].

Таким образом, в заключение следует сделать выводы, что во-первых – о безопасности применения в эксперименте Mn(II)-глюкарата в качестве парамагнитного контрастного препарата для МР-томографии, и во-вторых – о функциональной пригодности его для визуализации злокачественных новообразований.

Целесообразно дальнейшее максимально широкое исследование Mn(II)-глюкарата с целью создания на его основе возможной лекарственной формы, а также для объективизации реального клинического спектра его применения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тулупов А.А., Коростышевская А.М., Савелов А.А., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Васильків Л.М., Петровский Е.Д., Журавлева К.В., Сагдеев Р.З. Магнитный резонанс в оценке циркуляции и массопереноса у человека // Известия Академии наук. Серия химическая. 2021. №12. С. 2266-2277. EDN FGDYRD.
2. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Контрастные средства для лучевой диагностики: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 672 с. ISBN 978-5-9704-6604-9. https://doi.org/10.33029/9704-6604-9-CARD2-2022-1-672. EDN JRSNYO.
3. Шимановский Н.Л. Оценка морфологических изменений и функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовиста) // Анналы хирургической гепатологии. 2014. №19(2). С. 42-48. EDN SFGUVJ.
4. Соседова Л.М., Титов Е.А., Новиков М.А., Вокина В.А., Рукавишников В.С. Оценка токсических эффектов магнитоконтрастирующего диагностического гадолиний-содержащего нанокомпозита // Гигиена и санитария. 2019. №98(10). С. 1161-1165. https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1161-1165. EDN SUZSNS
5. Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга // Микроэлементы в медицине. 2018. №19(1). С. 5-13. https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13. EDN XODDRR.
6. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Кодина Г.Е., Афанасьев С.А., Безлепкин А.И., Гуляев В.М., Шимановский Н.Л. МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Mn-метоксиизобутилизонитрилом (Mn-МИБИ) в эксперименте // Медицинская визуализация. 2016. №20(1). С. 31-38. EDN VWOIHH.
7. Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Новожеева Т.П., Подъяблонский А.С., Белоусов М.В., Субботина О.А., Усов В.Ю., Шимановский Н.Л. Исследование накопления нового гепатотропного парамагнитного контрастного препарата – комплекса Mn(II) с 2- (2-карбоксиметил- (4-гексадецилоксифенилкарбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил- (4-гексадецилоксифенилкарбамоилметил)-аминоуксусной кислотой (Mn-ДТПА-ГДОФ) печенью и другими тканями in vivo при различных экспериментальных моделях повреждения печени у крыс // Химико-фармацевтический журнал. 2024. №58(1). С. 7-34. doi:10.30906/0023-1134-2024-58-1-27-34. EDN NPBGCP
8. Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Лучич М.А., Коваленко А.Ю., Роговская Ю.В., Шимановский Н.Л. Получение, квантово-химический анализ и доклиническая in vivo оценка МРТ-визуализирующих свойств парамагнитного комплекса марганца с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой (сукциманга) // Медицинская визуализация. 2019. №23(3). С. 133-143. https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-133-143. EDN QIQKZD.
9. Santra A, Kumar R, Sharma P. Use of 99m-Technetium-Glucoheptonate as a Tracer for Brain Tumor Imaging: an Overview of its Strengths and Pitfalls // Indian J Nucl Med. 2015. No. 30(1). P. 1-8. https://doi.org/10.4103/0972-3919.147525.
10. Методы химии углеводов / Пер. с англ. / Под ред. Н.К.Кочеткова. М.: Мир, 1967. 221 с.
11. Жданов Ю.А., Дорофеенко Г.Н., Корольченко Г.А., Богданова Г.В. Практикум по химии углеводов. М.: Росвузиздат, 1963. 276 с.
12. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. М.: Химия, 1975. С. 173, 180.
13. Petkov CI, Flecknell P, Murphy K, Basso MA, Mitchell AS, Hartig R, Thompson-Iritani S. Unified Ethical Principles and an Animal Research 'Helsinki' Declaration as Foundations for International Collaboration // Curr Res Neurobiol. 2022. No. 3. P. 100060. https://doi.org/ 10.1016/j.crneur.2022.100060.
14. Патент № 2328294 C1. Российская Федерация. МПК A61K 33/04, A61K 31/07, A61K 31/191. Средство для профилактики рака. № 2006140723/15; заявл. 20.11.2006; опубл. 10.07.2008 / В.Г.Беспалов, В.А.Александров, Л.В.Миронова, А.С.Петров; заявитель: ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Росздрава. EDN MVBTDI.
15. Alcantara D, Leal MP, García-Bocanegra I, García-Martín ML. Molecular Imaging of Breast Cancer: Present and Future Directions // Front Chem. 2014. No. 2. P.112. https://doi.org/ 10.3389/fchem.2014.00112.
16. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Коваленко А.Ю., Безлепкин А.И., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л. Исследование комплекса Mn(II) с димеркаптоянтарной кислотой как парамагнитного вещества для контрастного усиления при МР-томографии злокачественных фиброзно-эпителиальных опухолей в эксперименте // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. №7(4). С. 108-116. https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116
17. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Данилец М.Г., Мильто И.В., Веснина Ж.В., Зоркальцев М.А., Лучич М.А., Шимановский Н.Л. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование комплекса Mn(II) с гексаметолпропиленаминоксимом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // Лучевая диагностика и терапия. 2019. №2(10). С. 42-49.
18. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. Получение и оценка визуализационных возможностей нового отечественного онкотропного препарата Mn-глюкарата при раке молочной железы // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов: Сборник тезисов, Москва, 08–10 ноября 2022 г. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. С. 222-223. EDN ZLBBOI
19. Willerson JT. Detection of Acute Myocardial Infarcts by Infarct-Avid Imaging // J Nucl Med. 1991. No. 32(2). P. 269-71.
20. Liu Z, Barrett HH, Stevenson GD, Kastis GA, Bettan M, Furenlid LR, Wilson DW, Pak KY. High-Resolution Imaging with (99m)Tc-Glucarate for Assessing Myocardial Injury in Rat Heart Models Exposed to Different Durations of Ischemia with Reperfusion // J Nucl Med. 2004. No. 45(7). P. 1251-1259.
21. Waxman AD, Tanacescu D, Siemsen JK, Wolfstein RS. Technetium-99m-Glucoheptonate as a Brain-Scanning Agent: Critical Comparison with Pertechnetate // J Nucl Med. 1976. No. 17. P. 345–348.
22. Houson H, Mdzinarishvili A, Gali H, Sidorov E, Awasthi V. PET Detection of Cerebral Necrosis Using an Infarct-Avid Agent 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro-D-Glucaric Acid (FGA) in a Mouse Model of the Brain Stroke // Mol Imaging Biol. 2020. No. 22(5). P. 1353-1361. https://doi.org/ 10.1007/s11307-020-01513-9.
23. Белицкая Е.Д., Димитрева В.А., Козлов А.Н., Олейников В.А., Залыгин А.В. Радиофармацевтические препараты для диагностики злокачественных новообразований, неспецифичных к глюкозе // Биоорганическая химия. 2023. №49(6). С. 575-590. https://doi.org/ 10.31857/S0132342323060039

24. Zhang D, Jin Q, Gao M, Jiang C, Ni Y, Zhang J. Untiring Pursuit for Glucarate-Based Molecular Imaging Probes // Mol Imaging Biol. 2021. No. 23(3). P. 310-322. https://doi.org/10.1007/s11307-020-01564-y
25. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with 99mTcglucarate Including a Comparison with 18F-FDG // Curr Radiopharm. 2011. No. 4 (1). P. 5–9.
26. Santra A, Sharma P, Kumar R, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A. Comparison of Glucoheptonate Single Photon Emission Computed Tomography and Contrast-Enhanced MRI in Detection of Recurrent Glioma // Nucl Med Commun. 2011. No. 32(3). P. 206-11. https://doi.org/ 10.1097/MNM.0b013e328341c3e9.
27. Khaw BA. The Current Role of Infarct Avid Imaging // Semin Nucl Med. 1999. No. 29(3). P. 259-70. https://doi.org/10.1016/s0001-2998(99)80014-2. PMID: 10433340.
28. Кустова Т.В., Данилова Е.А., Синицын А.М. Комплексные соединения с марганцем на основе производных 3,5-диамино-1,2,4-триазола. Синтез и перспективы применения // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2020. №20(2). С. 35-44. https://doi.org/ 10.18083/LCAppl.2020.2.35.

REFERENCES

1. Tulupov AA, Korostyshevskaya AM, Savelov AA, Stankevich YuA, Bogomyakova OB, Vasilkiv LM, Petrovskiy ED, Zhuravleva KV, Sagdeev RZ. Magnetic Resonance in the Assessment of Circulation and Mass Transfer in Humans. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya* = Proceedings of the Academy of Sciences. The Chemical Series. 2021;(12):2266-2277 (In Russ.). EDN FGDYRD.
2. Karmazanovskiy GG, Shimanovskiy NL. *Kontrastnyye Sredstva dlya Luchevoy Diagnostiki* = Contrast Agents for Radiation Diagnostics: a Guide. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022. 672 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-6604-9. doi:10.33029/9704-6604-9-CARD2-2022-1-672. EDN JRSNYO.
3. Shimanovsky NL. Assessment of Morphological Changes and Function of the Hepatobiliary System Using Gadoxetic Acid (Primovist). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii* = Annals of Surgical Hepatology. 2014;19(2):42–48 (In Russ.). EDN SFGUVJ.
4. Sosedova LM, Titov EA, Novikov MA, Fokina VA, Rukavishnikov VS. Assessment of Toxic Effects of Magnetically Contrasting Diagnostic Gadolinium-Containing Nanocomposite. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2019; 98(10):1161-1165 (In Russ.). https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1161-1165. EDN SUZSNS.
5. Skalny AV. Evaluation and Correction of Elemental Status of the Population as a Perspective Direction of National Healthcare and Environmental Monitoring. *Mikroelementy v Meditsine* = Microelements in Medicine. 2018;19(1):5-13 (In Russ.). https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13. EDN XODDRR.
6. Usov WYu, Belyanin ML, Kodina GE, Afanasyev SA, Bezlepkin AI, Gulyaev VM, Shimanovsky N L. Myocardial MRI Using Paramagnetic Contrast Enhancement with Manganese – Metoxyisobutylisonitryle (Mn-MIBI) in Animals. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2016;20(1):31-38 (In Russ.). EDN VWOIHH.
7. Belyanin ML, Borodin OYu, Novozheeva TP, Pod'yablonskiy AS, Belousov MV, Subbotina OA, Usov WYu, Shimanovskiy NL. Study of Organ Hepatic Uptake of a New Hepatotropic Paramagnetic Contrast Manganese (II) Complex with 2-(2-Carboxymethyl-(4-Hexa-decyloxyphenyl-Carbamoyl-Methyl)-Aminoethyl)-Aminoethyl-(4-Hexadecyl-Oxyphenyl-Carbamoyl Methyl)-Aminoacetic Acid (Mn-DTPA-GDOF) in Vivo in Some Experimental Models of Liver Damage in Rats. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal* = Parmaceutical Chemistry Journal. 2024;58(1):7-34 (In Russ.). https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-1-27-34. EDN NPBGCP.
8. Usov W.Yu., Filimonov V.D., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Luchich M.A., Kovalenko A.Yu., Rogovskaya Yu.V., Shimanovskiy N.L. Synthesis, Quantum Chemistry Analysis and Pre-Clinical in Vivo Evalution of Magnetic Resonance Imaging Abilities of Paramagnetic Manganese Complex with 2,3-Dimercaptosuccinate (Succimang). *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2019;(3):133-143 (In Russ.). https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-133-143. EDN QIQKZD.
9. Santra A, Kumar R, Sharma P. Use of ^{99m}Technetium-Glucoheptonate as a Tracer for Brain Tumor Imaging: an Overview of its Strengths and Pitfalls. Indian J Nucl Med. 2015;30(1):1-8. https://doi.org/10.4103/0972-3919.147525.
10. *Metody Khimii Uglevodov* = Methods of Carbohydrate Chemistry. Ed.by N.K. Kochetkov. Moscow, Mir Publ., 1967. 221 p. (In Russ.).
11. Zhdanov Yu A, Dorofeenko G N, Korolchenko G A, Bogdanova GV. *Praktikum po Khimii Uglevodov* = Practicum on the Chemistry of Carbohydrates. Moscow, *Rosvuzizdat* Publ., 1963. 276 p. (In Russ.).
12. Korenman IM. Photometric Analysis. *Fotometricheskiy Analiz. Metody Opredeleniya Organicheskikh Soyedineniy* = Methods for the Determination of Organic Compounds. Moscow, *Khimiya* Publ., 1975. P. 173, 180 (In Russ.).
13. Petkov CI, Flecknell P, Murphy K, Basso MA, Mitchell AS, Hartig R, Thompson-Iritani S. Unified Ethical Principles and an Animal Research 'Helsinki' Declaration as Foundations for International Collaboration. Curr Res Neurobiol. 2022;3:100060. https://doi.org/ 10.1016/j.crneur.2022.100060.
14. Patent No. 2328294 C1. Russian Federation. IPC A61K 33/04, A61K 31/07, A61K 31/191. *Sredstvo dlya Profilaktiki Raka* = Cancer Prevention Agent. No. 2006140723/15; application 20.11.2006; publ. 10.07.2008 by V.G.Bespalov, V.A.Alexandrov, L.V.Mironova, A.S.Petrov; applicant of the State Research Institute of Oncology named after Prof. N.N. Petrov of Roszdrav (In Russ.). EDN MVBTDI.
15. Alcantara D, Leal MP, García-Bocanegra I, García-Martín ML. Molecular Imaging of Breast Cancer: Present and Future Directions. Front. Chem. 2014;2:112. https://doi.org/ 10.3389/fchem.2014.00112.
16. Usov W.Yu, Belyanin M.L, Kovalenko A.Yu, Bezlepkin A.I, Filimonov V.D, Shimanovskiy N.L. Investigation of the Mn(II) Complex with Dimercaptosuccinic Acid as a Paramagnetic Agent for Contrast Enhancement in MR Tomography of Malignant Fibrous Epithelial Tumors in an Experiment. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiology. 2017;7(4):108-116 (In Russ.). https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116.
17. Usov WYu, Belyanin ML, Filimonov VD, Danilets MG, Milto IV, Vesnina ZhV, Zorkaltsev MA, Luchich MA, Shimanovskiy NL. Theoretical Basis and Experimental Study of The Mn(II) Complex with Hexametholpropyleneaminoxim as a Paramagnetic Contrast Agent for the Imaging of Malignant Tumors. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya* = Diagnostic Radiology and Therapy. 2019;2(10):42-49 (In Russ.).
18. Usov WY, Belyanin ML, Borodin OY. Obtaining and Evaluating the Visualization Capabilities of a New National Oncotropic Agent Mn-Glucarate for Breast Cancer. *Kongress Rossiyskogo Obshchestva Rentgenologov i Radiologov* = Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists. Collection of Abstracts, Moscow, 08-10 November, 2022. St. Petersburg, *Chelovek i yego Zdorov'ye* Publ., 2022. P. 222-223 (In Russ.). EDN ZLBBOI.
19. Willerson JT. Detection of Acute Myocardial Infarcts by Infarct-Avid Imaging. J Nucl Med. 1991;32(2):269-71.
20. Liu Z, Barrett HH, Stevenson GD, Kastis GA, Bettan M, Furenlid LR, Wilson DW, Pak KY. High-Resolution Imaging with ^{99m}Tc-Glucarate for Assessing Myocardial Injury in Rat Heart Models Exposed to Different Durations of Ischemia with Reperfusion. J Nucl Med. 2004;45(7):1251-1259.
21. Waxman AD, Tanacescu D, Siemsen JK, Wolfstein RS. Technetium-99m-Glucoheptonate as a Brain-Scanning Agent: Critical Comparison with Pertechnetate. J Nucl Med. 1976;17:345–348.
22. Houson H, Mdzinarishvili A, Gali H, Sidorov E, Awasthi V. PET Detection of Cerebral Necrosis Using an Infarct-Avid Agent 2-Deoxy-2-[18F] Fluoro-D-Glucaric Acid (FGA) in a Mouse Model of the Brain Stroke. Mol Imaging Biol. 2020;22(5):1353-1361. https://doi.org/10.1007/s11307-020-01513-9.
23. Belitskaya ED, Dmitrieva VA, Kozlov AN, Oleinikov VA, Zalygin AV. Radiopharmaceuticals for Oncology Nonspecific to Glucose (PET AND SPECT). *Bioorganicheskaya Khimiya* = Bioorganic Chemistry. 2023;49(6):575-590 (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0132342323060039.
24. Zhang D, Jin Q, Gao M, Jiang C, Ni Y, Zhang J. Untiring Pursuit for Glucarate-Based Molecular Imaging Probes. Mol Imaging Biol. 2021;23(3):310-322. doi: 10.1007/s11307-020-01564-y.
25. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y.., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with ^{99m}Tc-Glucarate Including a Comparison with 18F-FDG. Curr Radiopharm. 2011;4(1):5–9.
26. Santra A, Sharma P, Kumar R, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A. Comparison of Glucoheptonate Single Photon Emission Computed Tomography and Contrast-Enhanced MRI in Detection of Recurrent Glioma. Nucl Med Commun. 2011;32(3):206-11. https://doi.org/ 10.1097/MNM.0b013e328341c3e9.
27. Khaw BA. The Current Role of Infarct Avid Imaging. Semin Nucl Med. 1999;29(3):259-70. https://doi.org/10.1016/s0001-2998(99)80014-2. PMID: 10433340.
28. Kustova TV, Danilova EA, Sinitsyn AM. Complex Compounds with Manganese Based on Derivatives of 3,5-Diamino-1,2,4-Triazole. Synthesis and Application Prospects. *Zhidkiye Kristally i ikh Prakticheskoye Ispol'zovaniye* = Liquid Crystals and Their Practical Use. 2020;20(2):35-44 (In Russ.). https://doi.org/10.18083/LCAppl.2020.2.35.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-104-108

П.А. Лушникова[1, 2], Я.Н. Сутыгина[1, 2], Е.С. Сухих[2, 3], Ж.А. Старцева[3], А.А. Поляков[1]

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

[1] Томский областной онкологический диспансер, Томск

[2] Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

[3] Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Контактное лицо: Полина Александровна Лушникова, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ эффективности радикальной лучевой терапии (комбинация дистанционного облучения с одновременной эскалацией дозы на опухолевый очаг и последующего внутриполостного компонента) у пациентки с диагнозом рака эндометрия III стадии при невозможности проведения оперативного лечения. Оценка динамики основного заболевания и нежелательных явлений.

Материал и методы: Представлен клинический случай пациентки с неоперабельным раком эндометрия III стадии (гистологический вариант–высокодифференцированная аденокарцинома), с метастазом в нижнюю треть влагалища. Первым этапом проведен курс дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе VarianTrueBeamSTx на область матки, влагалища, паравагинальных тканей, тазовых лимфоузлов до суммарной дозы 50 Гр и одновременным усилением дозы на область опухолевого очага в нижней трети влагалища до суммарной дозы 62,5 Гр. Методика подведения дозы – ротационная лучевая терапия с модуляцией интенсивности фотонного излучения (Volume-modulated arc therapy – VMAT).

Вторым этапом проведен курс внутриполостной лучевой терапии (контактная, брахитерапия) на аппарате MultiSource HDR с источником ионизирующего излучения ^{60}Co. При лечении использовался гинекологический двухканальный аппликатор. План каждого сеанса лечения разработан на основе КТ-изображений на станции планирования SagiPlan. Режим внутриполостной лучевой терапии–разовая доза 6 Гр, проведено 4 фракции.

Оценка эффекта лучевой терапии выполнялась по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием сразу после лечения и далее с интервалом каждые 3 мес.

Результаты: После лечения по данным МРТ – полный регресс опухолевого очага во влагалище и уменьшение очага в области тела матки (более 50 %). Также достигнут долговременный контроль над опухолевым процессом у пациентки, подтвержденный клинико-рентгенологическими исследованиями (МРТ органов малого таза).

Заключение: Возможности современной лучевой терапии позволяют проводить радикальное лечение больных с неоперабельным раком эндометрия в клинических случаях, когда необходимо увеличить дозу ионизирующего излучения на отдельный опухолевый очаг, не превышая толерантных уровней лучевых нагрузок на органы риска. Данный подход позволяет в реальной клинической практике достичь ремиссии.

Ключевые слова: *рак эндометрия, лучевая терапия, эскалация дозы, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, дозиметрическое планирование, линейный ускоритель*

Для цитирования: Лушникова П.А., Сутыгина Я.Н., Сухих Е.С., Старцева Ж.А., Поляков А.А. Возможности современной лучевой терапии при местно-распространенном раке эндометрия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 104–108. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-104-108

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-104-108

P.A. Lushnikova[1, 2], Ya.N. Sutygina[1, 2], E.S. Sukhikh[2, 3], Zh.A. Startseva[3], A.A. Polyakov[1]

Possibilities of Modern Radiation Therapy for Locally Advanced Endometrial Cancer

[1] Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

[2] National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

[3] Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: P.A. Lushnikova, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Analysis of radical radiotherapy efficacy (combination of remote irradiation with simultaneous dose escalation to the tumor focus and subsequent intracavitary component) in a patient diagnosed with stage III endometrial cancer when surgical treatment is impossible. Assessment of the dynamics of the underlying disease and adverse events. The purpose of the study is to analyze the effectiveness of radical radiation therapy in a patient diagnosed with stage III endometrial cancer when surgical treatment is impossible.

Material and methods: We present a clinical case of a patient with inoperable stage III endometrial cancer (histologic variant-highly differentiated adenocarcinoma) with metastasis to the lower third of the vagina. The first stage was a course of remote radiotherapy on a linear gas pedal VarianTrueBeamSTx on the uterus, vagina, paravaginal tissues, pelvic lymph nodes up to a total dose of 50 Gy and simultaneous dose intensification on the area of tumor focus in the lower third of the vagina up to a total dose of 62.5 Gy. The method of dose administration was rotational radiotherapy with intensity modulation of photon radiation (Volume-modulated arc therapy – VMAT).

The second stage was a course of intracavitary (contact, brachytherapy) radiotherapy on MultiSource HDR device with ^{60}Co ionizing radiation source. A gynecological two-channel applicator was used during treatment. The plan of each treatment session was developed based on CT images on the SagiPlan planning station. Intracavitary radiation therapy mode – single dose of 6 Gy, 4 fractions were performed.

The effect of radiation therapy was assessed by MRI of pelvic organs with intravenous contrasting immediately after treatment and further at intervals of every 3 months.We present a clinical case of a 71 year old female patient diagnosed with stage III endometrial

cancer (well-differentiated adenocarcinoma), with adenocarcinoma metastasis to the lower 1/3 of the vagina. Planning of radiotherapy and radiation therapy in a patient with inoperable endometrial cancer with simultaneous escalation of the dose of ionizing radiation to the area of metastasis in the vagina during the remote component and subsequent intracavitary boost to the uterine area. Study of the results of radiation therapy.
Results: After treatment, MRI data showed complete regression of the tumor nidus in the vagina and reduction of the nidus in the uterine body (more 50 %). Long-term control of the tumor process in the patient, confirmed by clinical and radiological studies (MRI of the pelvic organs), was also achieved.The capabilities of modern radiation therapy make it possible to carry out radical treatment of patients with endometrial cancer in clinical cases when it is necessary to increase the dose of ionizing radiation to a separate tumor focus, without exceeding the tolerable levels of radiation exposure to risk organs. This approach makes it possible to achieve remission in real clinical practice.
Conclusion: The capabilities of modern radiation therapy allow radical treatment of patients with inoperable endometrial cancer in clinical cases when it is necessary to increase the dose of ionizing radiation to a separate tumor focus without exceeding tolerance levels of radiation loads on risk organs. This approach makes it possible to achieve remission in real clinical practice.

Keywords: *endometrial cancer, radiation therapy, dose escalation, intensity modulated radiation therapy, dosimetric planning, linear accelerator*

For citation: Lushnikova PA, Sutygina YaN, Sukhikh ES, Startseva ZhA, Polyakov AA. Possibilities of Modern Radiation Therapy for Locally Advanced Endometrial Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):104–108. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-104-108

Введение

Рак тела матки – злокачественное новообразование, исходящее из слизистой оболочки тела матки (эндометрия) [1]. Рак эндометрия стоит на 3-м месте по распространенности среди онкологических заболеваний женщин в России, что подчеркивает его значимость в онкологической практике [2]. Наиболее распространенный гистологический вариант эпителиальных опухолей эндометрия – эндометриальная аденокарцинома. Также встречаются и другие гистологические формы рака эндометрия, включая серозный рак, светлоклеточный рак, муцинозный рак, нейроэндокринные опухоли, недифференцированный рак, виллогландулярный рак и рак с плоскоклеточной метаплазией [3].

Современное лечение рака эндометрия рекомендуется начинать с хирургического вмешательства [2, 4] и при необходимости дополнять лучевой терапией и лекарственным лечением [2]. Тем не менее, в случаях, когда хирургическое вмешательство невозможно, основным методом радикального лечения становятся лучевая терапия, гормонотерапия, лекарственное лечение [3, 5]. На сегодняшний день около 10 % случаев рака эндометрия неоперабельны [6].

Материал и методы

Клинический пример

71-летняя пациентка П. была госпитализирована в радиотерапевтическое отделение Томского онкологического диспансера (ТООД) в ноябре 2022 года. При поступлении пациентка жаловалась на периодические боли в нижней части живота, скудные кровянистые выделения из половых путей на фоне длительной менопаузы, наступившей в 50 лет.

В октябре 2022 г. было проведено хирургическое вмешательство, включающее раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки, после чего гистологическое исследование подтвердило диагноз высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия.

Во время гинекологического осмотра отмечено, что наружные половые органы развиты правильно. Обнаружено резкое сужение влагалища, инфильтрацию стенок. На задней стенке нижней трети влагалища находилось не смещаемое образование размером около 2–3 см, вызывающее инфильтрацию стенки влагалища и контактное кровотечение. Шейка матки цилиндрической формы с гиперемированной слизистой. Матка плотная и слабо подвижная. Паховые лимфатические узлы не увеличены. При пальпации прямой кишки обнаружена инфильтрация её передней стенки.

Методом МРТ органов малого таза (ОМТ) с контрастированием, проведенной 9 ноября 2022 г., были выявлены признаки объемного образования в теле матки. Обнаружено также объемное образование в нижней трети влагалища с распространением на окружающую клетчатку и переднюю стенку прямой кишки. Выявлены единичные вторично измененные лимфатические узлы: внутренний подвздошный справа и параректальный.

УЗИ органов брюшной полости и почек, а также мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки показали отсутствие выраженных патологических изменений. Также ректороманоскопия, проведенная 15 ноября 2022 г., не выявила никаких патологических изменений. Выполненная биопсия образования во влагалище подтвердила диагноз высокодифференцированной аденокарциномы.

На основании клинического осмотра и данных инструментальных исследований пациентке был выставлен диагноз рака эндометрия (высокодифференцированная аденокарцинома) IIIC1 стадия, $T_{3b}N_1M_0$.

В ходе онкологического консилиума, с участием пациентки, было предложено хирургическое вмешательство, при этом были тщательно обсуждены потенциальные риски и осложнения. Однако пациентка категорически отказалась от операции, выразив опасения по поводу возможных осложнений, связанных с прямой кишкой. После обсуждения возможных вариантов лечения, принято решение о проведении курса лучевой терапии в условиях радиотерапевтического отделения ТООД.

После коллегиального обсуждения решено проводить дистанционное облучение малого таза с интегрированной эскалацией поглощенной дозы (Simultaneously integrated boost – SIB), нацеленной на метастаз в нижней трети влагалища. Предлучевая топометрическая подготовка была выполнена на компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 3 мм. Для иммобилизации тела пациентки использовались фиксирующие устройства: подголовник и подколенник в (CIVCO Medical Solution, Нидерланды). В связи с тем, что пациентка испытывала затруднения с адекватным наполнением мочевого пузыря, было решено проводить облучение с опорожненным мочевым пузырем. После КТ-топометрии изображения были переданы на станцию оконтуривания.

Выделение границ объемов облучения (мишени) и органов риска проводилось на станции оконтуривания

Aria (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Перед процедурой оконтуривания выполнялось совмещение КТ-изображений с МРТ- изображениями с помощью функции fusion.

Оконтуривание выполнялось согласно международным протоколам [7–9] с определением границ макроскопического объема опухоли (GTV – Gross Tumor Volume), клинических объемов облучения (CTV – Clinical Tumor Volume) и планируемых объемов облучения (PTV – Planning Tumor Volume) с соответствующими отступами.

Объем GTVp является первичной опухолью эндометрия, объем CTVp включает матку с опухолью эндометрия, параметрии, влагалище, паравагинальные ткани. Объем CTVn включает регионарные лимфатические узлы (запирательные, внутренние, наружные и общие подвздошные, пресакральные и паховые). Объем GTVm является визуализируемой опухолью во влагалище. Объем CTVm включает объем GTVm с дополнительным отступом 0,5 см. Объем PTV50 (рис. 1) включает опухоль матки, метастаз во влагалище, лимфатические узлы с отступом 1 см. Объем PTV62,5 включает объем GTVm с отступом 1 см [9].

Измененные лимфатические узлы, описанные по МРТ-снимкам, были не более 1 см и находились в непосредственной близости к матке. Для минимизации риска лучевой токсичности было принято решение не использовать интегрированную эскалацию поглощённой дозы на измененные лимфатические узлы, учитывая, что в качестве второго этапа лечения планировался этап контактной лучевой терапии (внутриполостная лучевая терапия, брахитерапия), который также предусматривает дополнительное облучение данных узлов.

Органы риска такие, как мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка, головки бедренных костей, выделены и оконтурены в соответствии с концепцией ASTRO 2019 [10].

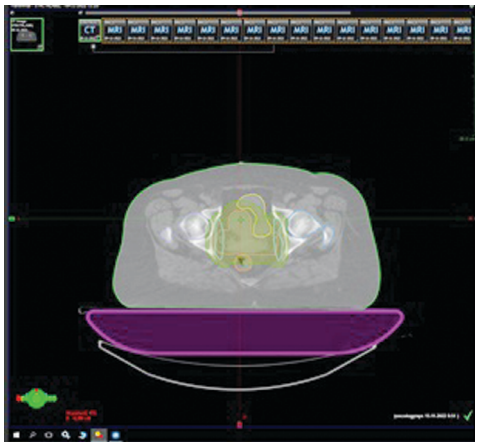


Рис. 1. Анатомические изображения пациентки с раком эндометрия. На изображении представлены выделенные контуры (PTV50 (желтый цвет), головки бедренных костей (голубой цвет), прямая кишка (оранжевый цвет), мочевой пузырь (желтый контур)

Fig. 1. Anatomical images of a patient with endometrial cancer. The image shows the highlighted contours (PTV50 (yellow), femoral heads (blue), rectum (orange), bladder (yellow contour)

Курс дистанционной лучевой терапии проводился в режиме 5 дневного облучения в неделю с разовой поглощённой дозой 2 Гр на объем облучения PTV50 и 2,5 Гр на объем PTV62,5 за 25 фракций.

Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Eclipse (версия 15.6, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) с использованием модели пучка фотонов с номинальной энергией 10 МэВ для линейного ускорителя Varian True Beam STx. Для данного случая была выбрана технология подведения поглощенной дозы к опухоли – ротационная лучевая терапия с модуляцией интенсивности фотонного излучения (Volume-modulated arc therapy – VMAT). Подведение поглощенной дозы к объему опухоли осуществлялось с использованием трех взаимообратных полных арок при разных углах коллиматора 30°, 330°, 0°. Изоцентр располагался в центре объема PTV50. Для всех планов облучения была применена нормализация дозового распределения на медианную поглощенную дозу в объеме мишени, исходя из международного протокола ICRU 83. Расчет поглощенной дозы осуществлен с помощью алгоритма Acuros XB (рис. 2).

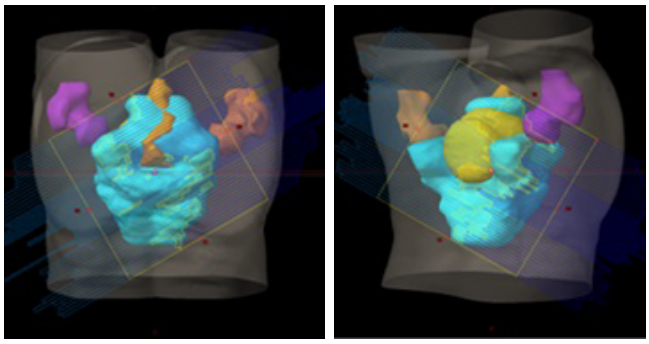


Рис. 2. Вид из пучка

Fig. 2. View from the beam

Оценка дозиметрических планов облучения проводилась на основе международного протокола ICRU 83 [11] по критериям конформности (CI, Conformal Index), гомогенности (HI, Homogeneity Index) и по распределению поглощенной дозы в объеме мишени и критических органов с помощью гистограмм доза–объем.

Все дозиметрические планы проходили верификацию до начала лечения на линейном ускорителе с помощью электронного устройства портальной дозиметрии (Electronic Portal Imaging Device, EPID). Результаты рассчитанных и полученных на портальном детекторе карт флюенса оценивались с помощью гамма-анализа [TG-218] по критерию g(2 %, 2 мм) > 95 % ($g \leq 1$). Для данного дозиметрического плана VMAT покрытие объема облучения составило более 95 %, гамма-индекс ≤ 1.

При лечении проводился еженедельный контроль положения мишени и органов риска методом КТ в коническом пучке (Cone beam computed tomography – CBCT), погрешность укладки оставалась в пределах 0,7 см во время всего курса лучевой терапии.

По окончанию этапа дистанционной лучевой терапии, вторым этапом проведен курс внутриполостной лучевой терапии на аппарате MultiSource HDR на базе источника ^{60}Co. Подведение поглощенной суммарной дозы (СД), равной 24 Гр, осуществлялось в режиме 2–3-разового облучения в неделю с поглощенной разовой дозой (РД) 6 Гр, таким образом, достигая 35 изоГр при значении альфа/бета 4,5 [12]. Топометрическое исследование обеспечивало визуализацию расположения аппликаторов в полости матки по отношению к соседним анатомическим структурам в трехмерном пространстве. Расчет поглощенной дозы в объеме опухоли для каждой

фракции внутриполостной лучевой терапии произведен по соответствующим КТ-изображениям. При сканировании использовался двухканальный КТ-совместимый гинекологический аппликатор (рис. 3).

Рис. 3. Двухканальный гинекологический аппликатор для проведения внутриполостной лучевой терапии пациенткам с раком тела матки

Fig. 3. Dual-channel gynecologic applicator for intracavitary radiation therapy in patients with uterine cancer

При проведении брахитерапии для каждой фракции проведена процедура оконтуривания мишени и органов риска. Выделены такие органы риска, как мочевой пузырь, прямая кишка и сигмовидная кишка. На данном тапе лучевой терапии мишень включала в себя клинический объем облучения (CTV) – полный объем матки [6].

Дозиметрическое планирование осуществляюсь при помощи станции дозиметрического планирования SagiPlan. Проведен анализ изодозного распределения в дозиметрическом плане облучения, оценка однородности распределения дозы в облучаемом объеме-мишени, геометрии аппликатора. Проведена оценка дозовой нагрузки на органы риска согласно рекомендациям ESTRO [13]. По окончанию двух этапов лучевой терапии суммарная поглощенная изоэффективная доза на первичную опухоль составила 85 Гр, продолжительность лечения составила 43 дня.

Результаты и обсуждение

После проведенного лечения выполнена МРТ ОМТ с контрастированием в декабре 2022 г. На снимках МРТ обнаружены признаки образования в теле матки (верифицированное злокачественное новообразование) без инвазии окружающих структур. Наблюдалась положительная динамика в сравнении с МРТ от ноября 2022 г., с уменьшением размера опухоли более чем на 50 %. Увеличенных лимфатических узлов не обнаружено, и на контрольных МРТ изображениях метастаз во влагалище не определялся.

После лечения проводилось наблюдение пациентки согласно рекомендованным точкам наблюдения (первый год наблюдения 1 раз в 3 мес, затем 1 раз в 6 мес, далее ежегодно).

Колоноскопия, проведенная в январе 2024 г., показала состояние после курса лучевой терапии. Обнаружены признаки постлучевой коло- и проктопатии дистального отдела сигмовидной кишки и прямой кишки.

МРТ органов малого таза, проведенная в январе 2024 г., показала состояние после лучевой терапии. На МРТ-снимке отмечается гиповаскулярное образование в теле матки, что указывает на положительную динамику сравнительно с данными от 22 декабря 2022 г. Лимфаденопатии не обнаружено, но отмечается отек мягких тканей таза и отек стенки прямой кишки, что является постлучевыми изменениями.

По результатам обследования не обнаружено признаков рецидива. Состояние пациентки оценивается как удовлетворительное, лучевые повреждения не превышают 3–4 степени. Продолжая наблюдение пациентки в амбулаторно-поликлиническом звене (рис. 4, 5).

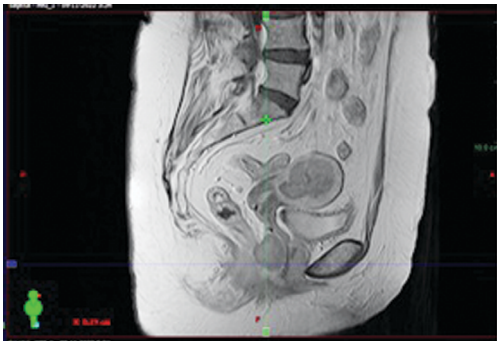


Рис. 4. МРТ пациентки до проведения курса лучевой терапии

Fig. 4. MRI of the patient before radiotherapy treatment

Рис. 5. МРТ пациентки сразу после лучевой терапии

Fig. 5. MRI of the patient immediately after radiation therapy

Выводы

Данный клинический случай демонстрирует пример долговременного контроля опухоли у женщины с раком эндометрия III стадии. В соответствии с клиническими рекомендациями основной вид лечения при раке эндометрия — это оперативное лечение. Однако радикальная лучевая в некоторых ситуациях (при невозможности проведения оперативного лечения) возможна. Современная технология подведения поглощённой дозы к объемам опухоли VMAT, в сочетании с интегрированной одновременной эскалацией разных по величине поглощенных СД (соответственно и поглощенных РД) является успешным, безопасным и перспективным направлением в лечении данной категории пациенток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/ REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., 2022. С.4-12. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (Zabolevayemost' i Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2022. P. 4-12 (In Russ.)].
2. Ашрафян Л.А., Тюляндина А.С., Берлев И.В., Кузнецов В.В., Шевчук А.С., Новикова Е.Г., Урманчеева А.Ф., Вереникина Е.В., Демидова Л.В., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Кравец О.А., Крикунова Л.И., Коломиец Л.А., Крейнина Ю.М., Мухтаруллина С.В., Ульрих Е.А., Хохлова С.В., Нечушкина В.М., Снеговой А.В., Трякин А.А., Герфанова Е.В. Рак тела матки и саркомы матки: Клинические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2021. [Ashrafyan L.A., Tyulyandina A.S., Berlev I.V., Kuznetsov V.V., Shevchuk A.S., Novikova E.G., Urmancheeva A.F., Verenikina E.V., Demidova L.V., Antonova I.B., Babaeva N.A., Kravets O.A., Krikunova L.I., Kolomiets L.A., Kreinina Y.M., Mukhtarullina S.V., Ulrich E.A., Khokhlova S.V., Nechushkina V.M., Snegovoy A.V., Tryakin A.A., Gerfanova E.V. *Rak Tela Matki i Sarkomy Matki: Klinicheskiye Rekomendatsii* = Cancer of the Uterine Body and Uterine Sarcomas. Clinical Recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2021 (In Russ.)].
3. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2024. March 6. 2024.
4. Wright J.L., Yom S.S., Awan M.J., Dawes S., Fischer-Valuck B., Kudner R., Mailhot Vega R., Rodrigues G. Standardizing Normal Tissue Contouring for Radiation Therapy Treatment Planning: an ASTRO Consensus Paper. Pract Radiat Oncol. 2019 Mar; 9;2:65-72.
5. Chargari C., Peignaux K., Escande A., Renard S., Lafond C., Petit A., Hannoun-Levi J.M., Durdux C., Haie-Meder C. Radiotherapy for Endometrial Cancer. Cancer Radiother. 2022 Feb-Apr; 26;1-2:309-314.
6. Schwarz J.K., Beriwal S., Esthappan J., Erickson B., Feltmate C., Fyles A., Gaffney D., Jones E., Klopp A., Small W. Jr., Thomadsen B., Yashar C., Viswanathan A. Consensus Statement for Brachytherapy for the Treatment of Medically Inoperable Endometrial Cancer. Brachytherapy. 2015 Sep-Oct;14;5:587-99.
7. Supakorn Pitakkarnkul, Saranya Chanpanitkitchot, and Siriwan Tangjitgamol. Management of Inoperable Endometrial Cancer. Obstet Gynecol Sci. 2022 Jul; 65;4:303–316.
8. Хансен Э.К. Лучевая терапия в онкологии / Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 992 с. [Hansen E.K. *Luchevaya Terapiya v Onkologii* = Radiation Therapy in Oncology. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014. 992 p. (In Russ.)].
9. eContour. URL: http://econtour.org/cases/3 (accessed date 31.07.2018).
10. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). ASTRO Annual Meeting Abstracts. 2019. Retrieved from [insert link here, e.g., https://www.astro.org/]
11. International Commission on Radiation Units and Measurements. (2010). Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report 83. J. ICRU. 10(1).
12. Rovirosa A., Zhang Y., Tanderup K., Ascaso C., Chargari C., Van der Steen-Banasik E., Wojcieszek P., Stankiewicz M., Najjari-Jamal D., Hoskin P., Han K., Segedin B., Potter R., Van Limbergen E. Endometrial Task Group. Stages I-III Inoperable Endometrial Carcinoma: a Retrospective Analysis by the Gynaecological Cancer GEC-ESTRO Working Group of Patients Treated with External Beam Irradiation and 3D-Image Guided Brachytherapy. Cancers (Basel). 2023 Sep 27;15;19:4750.
13. Pruetter R., Haie-Meder C., van Limbergen E., et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): Concepts and Terms in 3D Image-Based Treatment Planning in Cervix Cancer Brachytherapy – 3D Dose Volume Parameters and Aspects of 3D Imagebased Anatomy, Radiation Physics, Radiobiology. Radiother. Oncol. 2006;78:67–77.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-109-113

Д.В. Иванов[1, 2], Д.Р. Байтимиров[2], С.Ф. Конев[2], Е.Е. Аладова[3]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХЛОПЧАТОБУМАЖНОЙ ТКАНИ И ВОЛОКНА В КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТОВ ДЛЯ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ЭПР-ДОЗИМЕТРИИ

[1] Институт физики металлов им. М.Н. Михеева Уральского отделения РАН, Екатеринбург
[2] Уральский федеральный университет им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург
[3] Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Челябинская область, Озёрск

Контактное лицо: Елена Евгеньевна Аладова, e-mail: aladova@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель работы: Тестирование образцов хлопчатобумажных материалов для использования их в качестве объектов реконструкции накопленной дозы методом ЭПР-дозиметрии.
Материал и методы: Образцы хлопчатобумажной ткани и тканей смешанного состава (лабораторные халаты), предметы повседневной одежды (рубашки и джинсы), а также защитные маски и респираторы облучались с использованием линейного ускорителя электронов модели УЭЛР-10-10С2 в диапазоне доз от нескольких Гр до 16 кГр. ЭПР-спектры регистрировались с помощью ЭПР-спектрометра X-диапазона Bruker Elexsys-II E580 с цилиндрическим резонатором SuperHighQ.
Результаты: Обнаружено, что ионизирующее излучение образует в материалах тканей свободные радикалы, ЭПР-сигнал которых имеет вид триплета с наиболее интенсивной линией с g = 2,019 и шириной 16 Гс. Фоновый сигнал в неокрашенных тканях отсутствовал либо являлся незначительным. Радиационно-индуцированный ЭПР-сигнал спадал со временем экспоненциально, время полуспада в среднем составляло 62 ч.
Заключение: Материалы одежды на основе хлопчатобумажных тканей, а также материалы защитных медицинских масок показали себя пригодными для использования в качестве объекта ретроспективной ЭПР-дозиметрии.

Ключевые слова: *ретроспективная дозиметрия, твердотельная дозиметрия, электронный парамагнитный резонанс, радиационные дефекты, аварийное облучение, хлопчатобумажные материалы*

Для цитирования: Иванов Д.В., Байтимиров Д.Р., Конев С.Ф., Аладова Е.Е. Использование хлопчатобумажной ткани и волокна в качестве объектов для ретроспективной ЭПР-дозиметрии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 109–113. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-109-113

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-109-113

D.V. Ivanov[1, 2], D.R. Baytimirov[2], S.F. Konev[2], E.E. Aladova[3]

Using of Cotton Fabric and Fiber as Objects of Retrospective EPR Dosimetry

[1] M.N. Mikheev Institute of Metal Physics, Ekaterinburg, Russia
[2] First President of Russia B.N. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia
[3] Southern Urals Biophysics Institute of FMBA of Russia, Ozersk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: D.V. Ivanov, e-mail: aladova@subi.su

ABSTRACT

Purpose: Testing samples of cotton materials for their use as objects of recovery of accumulated dose by EPR dosimetry.
Material and methods: Samples of cotton fabric and fabrics of mixed composition – lab coats, casual clothing items – shirts and jeans, as well as protective masks and respirators were irradiated using a linear electron accelerator model UELR-10-10C2 in the dose range from several Gy to 16 kGy. EPR spectra were recorded using the Bruker Elexsys-II E580 X-band EPR spectrometer with a SuperHighQ cylindrical resonator.
Results: It was found that ionizing radiation induces free radicals in materials with triplet EPR signal, the most intense line of which has g = 2.019 and a linewidth 6 G. There was no or negligible native signal in uncolored fabrics. The radiation-induced EPR signal decayed exponentially with average half-life time of 62 hours.
Conclusion: Clothing materials based on cotton fabrics, as well as materials of protective medical masks, have shown themselves suitable for use as an object of retrospective EPR dosimetry.

Keywords: *retrospective dosimetry, solid state dosimetry, electronic paramagnetic resonance, radiation defects, emergency exposure, clothing materials*

For citation: Ivanov DV, Baytimirov DR, Konev SF, Aladova EE. Using of Cotton Fabric and Fiber as Objects of Retrospective EPR Dosimetry. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):109–113. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-109-113

Введение

Многие материалы, окружающие человека в повседневной жизни, при облучении ионизирующим излучением накапливают стабильные свободные радикалы. Измерение концентрации этих радикалов с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) позволяет восстанавливать значение накопленной дозы [1, 4]. Широкая распространенность хлопковой ткани как материала для одежды открывает большие перспективы использования этого материала в качестве дозиметрического. Ткани одежды, очевидно, позволяют восстанавливать картину распределения дозы путем измерения

образцов в контакте с разными частями тела [9]. Хлопок по химическому составу представляет собой длинные цепочки полисахаридов, расположенные в кристаллической области внутри аморфной пористой области. Кристаллическая область – это ядро, состоящее из длинных линейных макромолекул целлюлозы, образованной несколькими тысячами молекул β-глюкозы.

Ранние исследования хлопковых волокон методом ЭПР показали [7], что результаты реконструкции дозы на основе хлопчатобумажной (ХБ) одежды хорошо согласуются с восстановленной на биологических материалах жертв дозой аварийного облучения (зубные и костные ткани). Было показано [6], что ЭПР-спектр облученного хлопка представляет собой триплет, который был приписан кислородным радикалам. Помимо этого, есть информация о слабом фоновом сигнале невыясненной природы. Радиационный ЭПР-отклик в низкодозовой области растет с дозой нелинейно, однако в диапазоне 10–10^4 Гр становится линейным [2]. Нижний предел детектирования дозы был оценен как 1 Гр. ЭПР-сигнал облученного хлопка при комнатной температуре является нестабильным и спадает по сложному закону, что объясняется различными типами механизмов релаксации: рекомбинация радикалов, захват электронов, рекомбинация носителей заряда и передача энергии от матрицы к радикалам. При этом различные факторы могут усложнить анализ облученного хлопка: возможное экспонирование ультрафиолетовой компонентой солнечного света, остаточное содержание молекул красителей и моющих средств, повышенное содержание воды, наличие пыли, жира и т.д. В частности, известно, что влажность изменяет механические свойства волокна и, следовательно, влияет на структуру пор [3].

Целью данного исследования было тестирование хлопчатобумажных тканей, а также тканей и волокон смешанного состава для использования их в качестве твердотельных ЭПР-дозиметров и определение их характеристик, важных при ретроспективных дозиметрических измерениях.

Материал и методы

Для проведения ЭПР-исследований использовался широкий круг образцов изделий из хлопчатобумажной ткани и тканей смешанного состава – лабораторные халаты, предметы повседневной одежды – рубашки и джинсы, а также защитные маски и респираторы. Некоторые ткани, предположительно, содержали в составе нити из синтетического материала, часть тканей подвергались окрашиванию. У защитных масок и респираторов отдельно исследовались как внутренний, фильтрующий слой, так и внешние, защитные слои. Следует заметить, что для изготовления защитных масок может применяться материал мельтблаун, представляющий собой волокна полипропилена. Состав материалов таких масок отличается от ХБ тканей, однако, учитывая распространенность масок как компонента защиты, было принято решение не исключать их из данного исследования. Из тканей вырезались квадраты площадью около 1 $см^2$. Массы образцов в зависимости от плотности ткани находились в диапазоне 10–120 мг. Всего был исследован 31 образец различных материалов.

ЭПР-спектры регистрировались с помощью ЭПР спектрометра X-диапазона Bruker Elexsys-II E580 с цилиндрическим резонатором SuperHighQ. Рекомендуемые основные параметры записи спектров: развертка магнитного поля – 100 Гс, амплитуда модуляции магнитного поля – 3 Гс, мощность СВЧ – 2,377 мВт.

Для облучения образцов использовался линейный ускоритель электронов модели УЭЛР-10-10С2 (изготовитель ООО «НПП «КОРАД») инновационно-внедренческого центра радиационной стерилизации Физико-технологического института УрФУ. Дозы облучения составляли от нескольких Гр до 16 кГр.

Для проверки факта образования парамагнитных дефектов в тканях под влиянием ультрафиолетового излучения образцы облучались в течение 15 часов под ртутной медицинской лампой с холодным катодом. Длина волны излучения составляла 253,7 нм, что соответствует «жесткой» области спектра излучения солнечного ультрафиолета. Для калибровки поглощенной дозы излучения ткани облучались одновременно с образцом зубной эмали крупного рогатого скота. Эквивалент дозы, поглощенной зубной эмалью, был оценен как 154 Гр.

Экспериментальные результаты и обсуждение

Реакция волокон на облучение ионизирующим излучением

Большинство исследованных образцов тканей до облучения не имели ЭПР-сигнала, либо имели слабый фоновый сигнал, сравнимый с сигналом шума оборудования. Исключение составляли образцы джинсовой ткани (деним) – три из четырех образцов имели заметный фоновый сигнал; помимо этого, заметный фоновый сигнал имелся у образца ткани зеленого медицинского халата. Фоновые ЭПР-сигналы во всех четырех случаях представляют собой одиночную изотропную линию с g=2,019 и шириной 16 Гс. Наличие фоновых сигналов, предположительно, связано с обработкой тканей при окрашивании.

После облучения большинство образцов ХБ тканей демонстрировали форму радиационного сигнала в виде триплета, схожую с описанной в работе [2] (рис. 1). G-фактор третьей, наиболее интенсивной линии во всех случаях был оценен как 2,018. При этом ширины и амплитуды трех линий триплета могут варьироваться в небольшом диапазоне. Однако в некоторых случаях форма сигнала отличалась от описанной в литературе – для двух образцов тканей (голубой лабораторный халат) интенсивность второй линии триплета оказалась больше, а в одном случае (ХБ ткань красного цвета), помимо большей интенсивности, вторая компонента имела бóльшую ширину. Необходимо отметить, что все образцы с отличающимся от наиболее распространенного спектром подвергались интенсивному окрашиванию. Практически полное отсутствие реакции на облучение продемонстрировал только один образец джинсовой ткани. Поскольку ткань имела высокую эластичность, вполне возможно, что она содержала значительное количество нитей иной природы, нежели ХБ.

Материалы, из которых изготовлены защитные маски и респираторы, во всех случаях, кроме одного, демонстрировали несколько иную форму спектра с интенсивной компонентой с g=2,023 и тремя менее интенсивными компонентами с g-факторами 2,029, 2,036 и 2,045 (рис. 2).

В качестве меры ЭПР-отклика на облучение была принята амплитуда самой интенсивной компоненты спектра. Зависимость ЭПР-отклика от накопленной дозы для большей части образцов была линейной (рис. 3), за исключением двух образцов джинсовой ткани, для которых рост сигнала с увеличением дозы прекращался. Выделив образцы из тканей защитных медицинских масок в отдельную группу, можно заметить, что как в этой группе, так и для остальных образцов скорость роста ЭПР отклика от дозы, или, другими словами, радиацион-

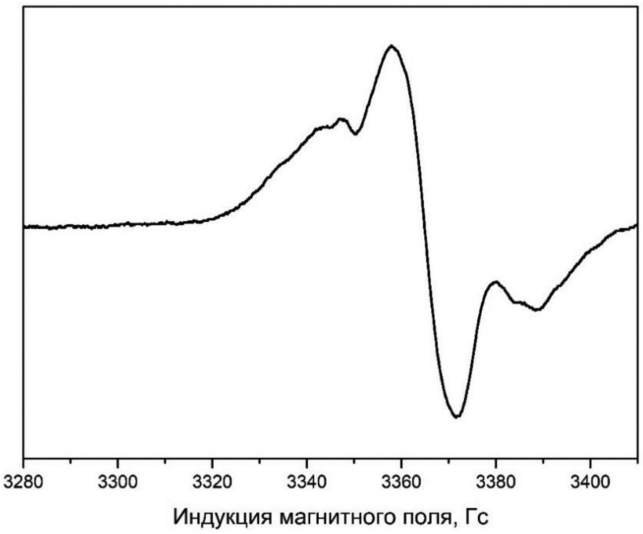


Рис. 1. Пример типичного ЭПР-спектра облученной ХБ ткани (темносиний лабораторный халат)

Fig.1. An example of a typical EPR spectrum of irradiated cotton fabric (dark blue lab coat)

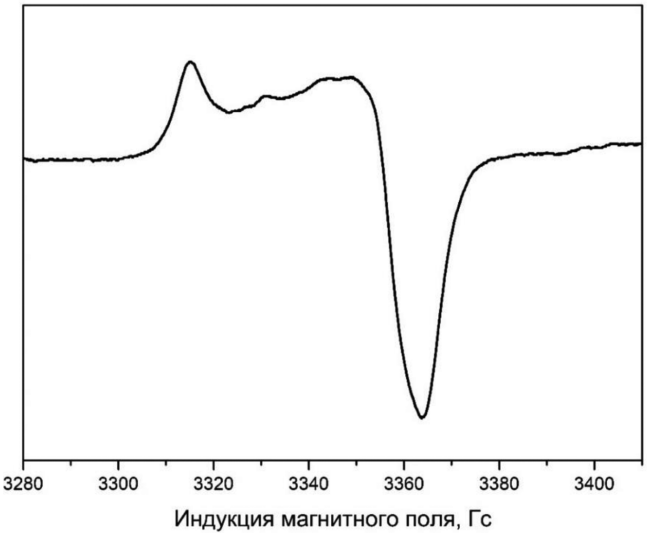


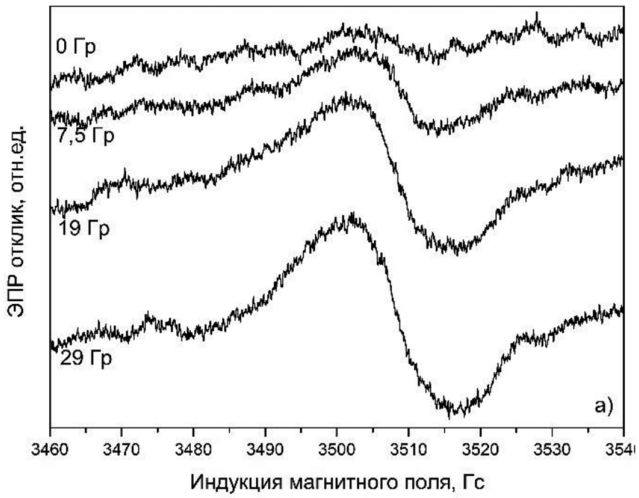
Рис. 2. Пример ЭПР-спектра облученной ткани, характерного для материалов защитной медицинской маски

Fig.2. An example of the EPR spectrum of irradiated tissue characteristic of protective medical mask materials

ная чувствительность образует распределение, близкое к нормальному. Однако среднее значение радиационной чувствительности для образцов защитных масок выше в 3,5 раза (стандартное отклонение 1,3), чем для образцов ХБ тканей одежды.

Что касается зависимости ЭПР-сигнала от времени, то в большинстве случаев она описывается экспоненциальной функцией (рис. 4). Время, за которое сигнал спадает в 2 раза, статистически не зависит от типа радиационного спектра образца, его распределение близко к нормальному (рис. 5). Среднее его значение составляет 62 ч, при относительно высоком разбросе величин (стандартное отклонение 34 ч).

Нижний предел детектирования при использовании описанного выше оборудования для записи спектров и указанных параметров может быть оценен исходя из соотношения сигнал/шум. Средняя амплитуда шума ЭПР-спектров необлученных образцов, оцененная в единицах поглощенной дозы, составляет 0,9 Гр, стандартное



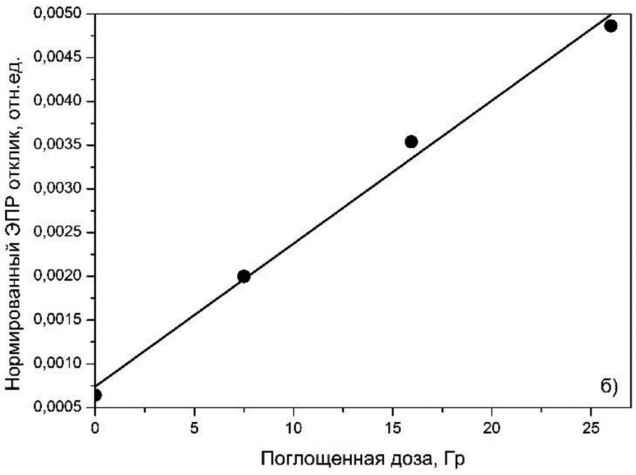


Рис. 3. Пример зависимости ЭПР-отклика от дозы: а) ЭПР-спектры, б) линейная зависимость отклика на дозу с учетом нормировки на массу образца

Fig. 3. An example of an increase in the EPR response with a dose: a) EPR spectra, б) linear dependence of the dose response including rationing by sample weight

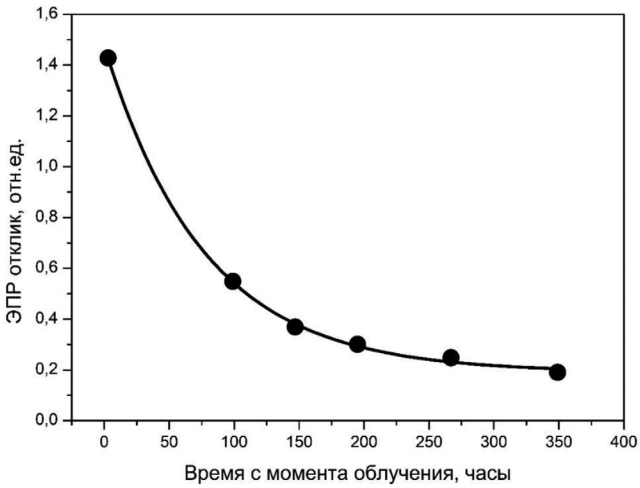


Рис. 4. Зависимость ЭПР-отклика на облучение образца ХБ ткани от времени

Fig.4. Decrease in the EPR response of a cotton sample to irradiation over time

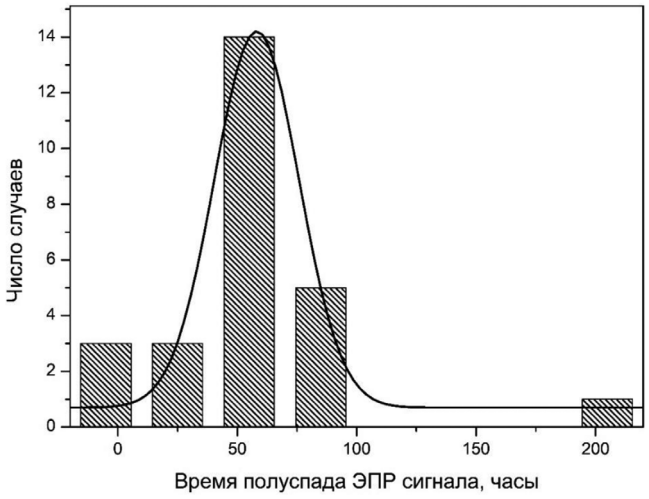


Рис. 5. Распределение времен релаксации ЭПР-отклика для образцов различных тканей

Fig.5 Distribution of relaxation times of the EPR response for cotton samples

отклонение 0,3 Гр. Таким образом, принимая за предел детектирования соотношение сигнал/шум, равное 1, нижний предел детектирования дозы по ХБ материалам можно оценить приблизительно равным 1 Гр, что соответствует данным других авторов [2]. Однако необходимо заметить, что при использовании иного оборудования либо параметров регистрации (например, запись с бóльшим числом накоплений спектра, что увеличивает чувствительность, но также и затраты времени на измерение) нижний предел диапазона измерений может быть иным.

Реакция на ультрафиолетовое облучение

После облучения как хлопчатобумажной ткани, так и защитной маски ультрафиолетовым излучением с длиной волны 253,7 нм на образцах был зафиксирован ЭПР-спектр, аналогичный полученному при облучении ионизирующим излучением. Временной спад этого сигнала происходил с той же скоростью, что и для облученных ионизирующим излучением. Таким образом, при ретроспективных дозиметрических измерениях следовало бы учитывать факт, что недавнее облучение солнечным ультрафиолетом потенциально способно давать некий вклад в значение восстановленной дозы. Однако, если оценить возможную величину этого вклада, то согласно литературным данным по влиянию солнечного ультрафиолета на результаты дозиметрии по зубной эмали, этот вклад может быть оценен по максимуму как 10 мГр/час [8], либо 500 мГр в течение 50 лет жизни человека [5]. Поскольку материалы тканевых волокон имеют относительно низкую радиационную чувствительность, обусловливающую предел детектирования 1 Гр, а также высокую скорость спада ЭПР-сигнала со временем, возможный вклад от солнечного ультрафиолета можно считать ничтожно малым.

Влияние температуры и влажности на скорость спада ЭПР-сигнала облученных тканей

Было проведено исследование влияния условий хранения образцов тканей на стабильность радиационно-индуцированного ЭПР-сигнала образцов ХБ тканей, а также медицинских масок. Для этого образцы выдерживались при повышенных относительно комнатных температуре (70 °С) и влажности (100 %). Было обнаружено, что для образца ткани лабораторного халата ни повышенная влажность, ни температура значительно не влияли на скорость спада радиационного сигнала по сравнению с контрольными образцами. Образец защитной ХБ перчатки при повышенной влажности демонстрировал увеличение скорости спада сигнала в 2 раза, в то время как повышенная температура не оказывала на него заметного влияния. Для образцов же защитных масок повышенная температура вызывала ускоренную в 5 раз релаксацию ЭПР-сигналов (рис. 6), тогда как влажность заметного влияния не оказывала. Таким образом, факт влияния условий хранения на стабильность ЭПР сигнала облученных тканей был подтвержден, однако четких зависимостей установлено не было. Влияние этих факторов на результат восстановления дозы должно быть в дальнейшем дополнительно изучено.

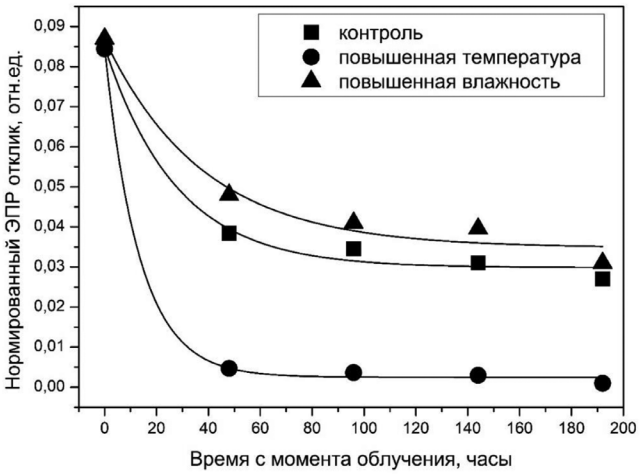


Рис. 6. Влияние повышенной температуры хранения образца медицинской маски на скорость спада ЭПР-сигнала. ЭПР-отклик нормирован на массу образца

Fig. 6. The effect of increased storage temperature of a medical mask sample on the rate of decline of the EPR signal. The EPR response is rationed by sample weight

Заключение

Материалы одежды на основе хлопчатобумажных тканей, а также материалы защитных медицинских масок показали себя пригодными для использования в качестве объекта аварийной ретроспективной ЭПР-дозиметрии. Однако их использование имеет свои ограничения. Так, наилучшими характеристиками для этой цели обладают ткани защитных масок и респираторов и слабоокрашенные ХБ ткани. Ткани, подвергшиеся интенсивному окрашиванию, а также имеющие в составе синтетические волокна, не рекомендуются к использованию из-за возможных отклонений параметров их отклика на облучение и наличия фоновых нерадиационных сигналов. Также необходимо учитывать тот факт, что радиационный ЭПР-сигнал ХБ тканей довольно быстро спадает со временем, поэтому результаты восстановления дозы возможны только в первые несколько суток с обязательной поправкой на время с момента облучения. Помимо этого, было установлено, что такие факторы, как повышенная влажность и температура при хранении облученных образцов, могут оказывать сильное влияние на скорость спада ЭПР сигнала.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Иванов Д.В., Байтимиров Д.Р., Конев С.Ф., Аладова Е.Е., Василенко Е.К. Использование различных материалов для ЭПР дозиметрии в случаях аварийного облучения // Вопросы радиационной безопасности. 2018. Т.3, № 91. С.75-81 [Ivanov D.V., Baytimirov D.R., Konev S.F., Aladova E.E., Vasilenko E.K. The Use of Various Materials for EPR Dosimetry in Cases of Emergency Exposure. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Issues of Radiation Safety. 2018;3;91:75-81 (In Russ.)].
2. Barthe J., Kamenopoulou V., Cattoire B., Portal G. Dose Evaluation from Textile Fibers: a Post-Determination of Initial ESR Signal. Appl RadiatIsot. 1989;40:1029-83.
3. Frantz S., Hubner A., Wendland O., Roduner E. Effect of Humidity on the Supramolecular Structure of Cotton, Studied by Quantitative Spin Probing. J Phys Chem. 2005;109;23:11572-9.
4. Herve M.L., Trompier F., Tikunov D.D., Amouroux V., Clairand I. Study of Materials for Mixed Field Dosimetry by EPR Spectroscopy. Radiat Prot Dosim. 2006;120:205-9.
5. Jiao L., Takada J., Endo S., Tanaka K., Zhang W., Ivannikov A., Hoshi M. Effects of Sunlight Exposure on the Human Tooth Enamel ESR Spectra Used for Dose Reconstruction. J. Radiat. Res. Tokyo Publ., 2007;48;1:21–29.
6. Kamenopoulou V., Barthe J., Hickman C., Portal G. Accidental Gamma Irradiation Dosimetry Using Clothing. Radiat Prot Dosim. 1986;17:185-8.
7. Kleshenko E.D. Reconstruction of Personal Doses and its Distribution on the Body Surface of Persons Suffered by Accidental Irradiation by the EPR Method. Proceedings of the 10th International Congress of the International Radiation Association. 2000. Hiroshima Publ., 14-19 May. URL: www2000.irpa.net/pub/pr/index.html
8. Liidja G., Past J., Puskar J., Lippmaa E. Paramagnetic Resonance in Tooth Enamel Created by Ultra-Violet Light. Appl. Radiat. Isot. 1996;47:785–788.
9. Trompier F., Bassinet C., Wieser A., De Angelis C., Viscomi D., Fattibene P. Radiation-Induced Signals Analysed by EPR Spectrometry Applied to Fortuitous Dosimetry. Ann 1st Super Sanita. 2009;45;3:287-96.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации государственного контракта № 11.310.22.2 по теме «Развитие системы аварийной готовности и реагирования Южно-Уральского регионального аварийного медико-дозиметрического центра в случае радиационных аварий на обслуживаемых объектах и территориях» (шифр «Реагирование-22»), финансируемого ФМБА России по ФЦП «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016 г. - 2020 г. и на период до 2030 года». ЭПР измерения частично выполнены в Институте физики металлов УрО РАН в рамках государственного задания МИНОБРНАУКИ России (тема «Спин», № 122021000036-3).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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

Financing. The work was financing by Federal Medical and Biological Agency within the framework of the Federal Target Program “Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period up to 2030” as well as by Ministry of Education and Science of the Russian Federation within the framework of the state assignment.

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

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-114-118

И.В. Иванов[1, 2]

АКАДЕМИК И.Б. УШАКОВ И ЕГО ВКЛАД В ОБЩУЮ И КОСМИЧЕСКУЮ РАДИОБИОЛОГИЮ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

[1] Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Иван Васильевич Иванов, e-mail: ivanov-iv@yandex.ru

Для цитирования: Иванов И.В. Академик И.Б. Ушаков и его вклад в общую и космическую радиобиологию (к 70-летию со дня рождения) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 114–118. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-114-118

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-114-118

I.V. Ivanov[1, 2]

Academician I.B. Ushakov and his Contribution to General and Space Radiobiology (on the 70th Anniversary of his Birth)

[1] State Scientific Research Taste Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

For citation: Ivanov IV. Academician I.B. Ushakov and his Contribution to General and Space Radiobiology (on the 70th Anniversary of his Birth). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):114–118. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-114-118

Рис. 1. Генерал-майор медицинской службы академик РАН и РАМН И.Б. Ушаков, 2008 г.

Fig. 1. Major General of the medical service Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Sciences I.B. Ushakov, 2008

Академику И.Б.Ушакову (рис. 1) 28 октября 2024 г. исполняется 70 лет. Выпускник факультета подготовки авиационных врачей Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова с первых лет своей научной деятельности посвятил себя изучению актуальных вопросов авиационной и космической медицины и радиобиологии. Начал свой путь в науке младшим научным сотрудникам в отделе радиобиологии Государственного научно-исследовательского Института авиационной и космической медицины (ГНИИИ АКМ) Министерства обороны под руководством известных радиобиологов профессоров В.В. Антипова, затем Б.И. Давыдова. С 1980-х по 1990-е гг. активно участвовал в разработке вопросов оценки радиобиологических эффектов и средств медицинской защиты после воздействия ионизирующих излучений в поражающих дозах. Прошёл путь от младшего научного сотрудника до начальника радиобиологического отдела, а затем заместителя начальника ГНИИИ АКМ по научной работе. За этот период защитил кандидатскую, затем докторскую диссертации по актуальным проблемам радиобиологии центральной нервной системе (ЦНС). В его диссертационных работах отражены проблемы действия радиации на ЦНС животных и человека, находящихся в условиях комбинированного действия факторов авиакосмического полета. Примечательно, что к моменту защиты докторской степени у автора уже вышли 3 монографии в издательствах «Наука» и «Энергоатомиздат».

В последующем организовывал многочисленные натурные исследования по оценке влияния ионизирующего излучения в малых дозах на летный состав при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и при моделировании синдромосходных с острой лучевой болезнью состояний, а также по разработке методов оценки средств защиты и коррекции функционального состояния организма лиц опасных профессий.

С 1999-го по 2009 гг. – начальник ГНИИИ военной медицины, генерал-майор медицинской службы. Ведущими направлениями в его научных изысканиях в

области радиобиологии и смежных дисциплин были исследования физиологических сдвигов, а также морфологических субстратов изменений в ЦНС после воздействия ионизирующего излучения, изучение работоспособности и индивидуальной радиочувствительности организма, разработка методов оценки надежности функционирования лиц опасных профессий. Все работы проводились во взаимодействии с ведущими организациями страны – Институтом биофизики Минздрава, Военно-медицинской академией, ИМБП РАН, Институтом военной медицины и др.

В области радиационной физиологии И.Б. Ушаков предложил и опубликовал (совместно с А.С. Штембергом и А.В. Шафиркиным) концепцию неспецифической реактивности и резистентности организма животных и человека к различным физическим факторам, разработал способы экстраполяции радиационных церебральных эффектов от животных к человеку. Они основаны на модельных исследованиях на животных четырех видов и синдромосходных (но без облучения) экспериментах с участием человека в реальных условиях профессиональной деятельности. Им было установлено, что удовлетворительное совпадение трендов экспериментальных данных по индивидуальной резистентности животных и человека – основа межвидовой экстраполяции в физиологии и других экстремальных факторов.

Игорем Борисовичем впервые (совместно с В.Н. Карповым) описаны типичные гиперболические зависимости вероятностей возникновения неврологических расстройств у животных в системе координат «интенсивность – длительность раздражающего ионизирующего воздействия». Соответствующие зависимости равных физиологических эффектов у животных и человека типичны и для других экстремальных физических факторов (гипоксия, перегрузки, шум и т. д.). Ему удалось проранжировать по радиационной устойчивости различные поведенческие навыки животных четырех видов – от генетически детерминированных до созданных впервые. Основываясь на перечисленных принципах, разработал способ определения эквивалентных и эффективных уровней раздельных и комбинированных экстремальных воздействий в любой момент времени. Он также предложил и опубликовал алгоритмы математического многофакторного анализа комбинированных воздействий. В этих работах описаны изменения гематоэнцефалического и других сосудисто-тканевых барьеров, а также водно-солевого обмена мозга при комплексном влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды (радиации и других).

Особое место в служебной и научной биографии И.Б. Ушакова занимает Чернобыльская катастрофа 26 апреля 1986 г., крупнейшая в истории мировой атомной энергетики. Ликвидация последствий аварии на ЧАЭС потребовала сил и средств, беспрецедентных для мирного времени, привлечения сотен тысяч специалистов. Огромная нагрузка легла на плечи военных врачей. Игорь Борисович – непосредственный участник ликвидации последствий аварии; в 1986–1987 гг. он осуществлял научно-медицинское обеспечение экипажей вертолетной авиации, работавших непосредственно в небе над реактором, соответственно являющихся одной из самых пострадавших от облучения категорий ликвидаторов.

Многие разработки, проведенные ученым ранее в лабораторных условиях в ГНИИИ АКМ, оказались весьма востребованными на практике. В свою очередь, данные, полученные в Чернобыле, позволили И.Б.Ушакову разработать собственную экологическую концепцию качества жизни людей в экологически неблагоприятных условиях, обосновать новое физиологическое направление в изучении влияния экстремальных факторов (моделирование у человека синдромосходных состояний и различных физиологических эффектов радиации), а также предложить новую область медицинских знаний – экология человека опасных профессий.

Работая в ГНИИИ АКМ, И.Б. Ушаков являлся одним из главных авторов «Методики прогнозирования работоспособного состояния экипажа космического аппарата после воздействия ионизирующего излучения: Методические указания. ГОСТ 25645.224-90 БРЭКАКП» (М.: Госстандарт, 1991) и главы 17 «Ионизирующая радиация» в российско-американском руководстве «Человек в космическом полете. Космическая биология и медицина» (М.: Наука, 1998. Т. III, кн. 2. С. 155–205). В итоге 30-летнего изучения проблем космической радиобиологии в 2020–2021 гг. Ушаков опубликовал две монографии, в которых сформулировал концепцию радиационной безопасности человека в дальних межпланетных космических полетах. Он один из главных авторов недавно вышедшего важнейшего документа по радиационной безопасности космических полетов – «Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП–2021). Методические рекомендации МР ФМБА 17.01–2021. – М.: ГК Роскосмос, ФМБА».

В 2005 г. обосновал необходимость образования новой кафедры авиационной и космической медицины в Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова (ныне Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова) и был её заведующим до 2010 г. С 2008 по 2015 гг. на должности директора и главного конструктора Государственного научного центра РФ - Института медико-биологических проблем РАН академик И.Б.Ушаков возглавлял научные направления по оценке радиационных рисков в околоземных и дальних космических полетах, разработке методов оценки переносимости факторов космических полетов и средств защиты космонавтов от ионизирующих излучений. Игорь Борисович руководил научным медико-биологическим сопровождением 25 экспедиций на Международной космической станции. Он принимал личное непосредственное участие в медицинском обеспечении 23 стартов с космодрома «Байконур» и 17 посадок российских и международных экипажей. В ответ на приглашение Немецкого космического агентства в 2012 г. сам принял участие в параболических полетах в условиях нулевой гравитации вместе с европейскими астронавтами и их врачами и психологами, получив соответствующий сертификат. Академик И.Б. Ушаков явился активным инициатором проведения годовых полетов международных экипажей на МКС, отстаивая эти положения перед руководством Роскосмоса.

Под его научным и организационным руководством выполнены: международный научный проект «Марс-500» со 105- и 520-суточной изоляциями экипажей из представителей разных стран (2009–2011 гг.), а также самые длительные космические полеты биологического спутника «Бион-М» № 1 в апреле – мае 2013 г. (30 сут) и космического спутника «Фотон-М» № 4 в июле – сентябре 2014 г. (45 сут). Академик присутствовал на этих пусках, но главное, благодаря его многократным устным и письменным обращениям, полеты биоспутников впервые были проведены в удобное для экспериментаторов «нехолодное» время года. С его участием был успешно завершен уникальный радиобиологический эксперимент по оценке влияния космической радиации за пре-

делами магнитосферы Земли на основные регуляторные системы обезьян (проект «Гамма-бриз» 2009–2010 гг., своеобразный «Марс-500 с обезьянами»).

Много времени и творческой энергии Игорь Борисович уделял работе отделения профилактической медицины Российской медицинской академии наук (РАМН), был членом последнего Президиума РАМН (2011–2013). Ныне в Российской академии наук (РАН) является членом Совета РАН по космосу, Совета РАН по глобальным экологическим проблемам, Совета РАН по оборонным исследованиям, заместителем председателя научного совета РАН по радиобиологии.

Для Игоря Борисовича Ушакова в науке всегда была характерна широта научных интересов и практическая направленность всех изысканий. Автор более 900 научных публикаций, в том числе 28 монографий, руководств и книг по радиобиологии. По данным РИНЦ, имеет 10315 цитирований на свои труды, при этом на 3 монографии зарегистрировано от 220 до 240 цитирований каждой, общий индекс цитирований Хирша в РНИЦ 45. В международной базе Scopus отражено 615 его крупных научных работ, на них приходится 805 цитирований в журналах этой международной базы, общий индекс цитирований в Scopus H=12. Инициатор разработки и соавтор 49 патентов и свидетельств на изобретения Российской Федерации.

Под его научным руководством и при научном консультировании было подготовлено и защищено 30 кандидатах и 27 докторских диссертаций, из них 28 по авиационной и космической медицине, 14 – по радиобиологии, военной медицине и безопасности в чрезвычайных ситуациях. Из этого общего числа диссертантов более 30 были военными учеными по различным специальностям, что отражает его большой вклад в подготовку дипломированных специалистов для медицинской службы Вооруженных Сил страны. Более 40 раз академик И.Б.Ушаков выступал оппонентом на заседаниях многих специализированных диссертационных советов в ходе защит кандидатских и докторских диссертаций, иногда его аргументированное мнение оказывалось решающим в дискуссиях членов советов и во многом «спасало» соискателя на защите.

По воспоминаниям всех учеников и соратников Игоря Борисовича для него всегда характерны высокие требования к качеству научных разработок и в то же время стиль демократизма. Критические замечания и ценные советы в отношении научных исследований у него сочетались с вниманием к молодым ученым, тактичным и уважительным отношением к ветеранам науки и ко всем научным и обеспечивающим науку сотрудникам. Нередко мы подолгу задерживались в его служебном кабинете при обсуждении рабочих вопросов НИР и своих диссертаций. В многообразии служебных и научных задач Игорь Борисович не забывал о помощи в решении бытовых вопросов семьям научных сотрудников, в том числе офицеров в сложные годы перестройки. И даже в эти непростые годы он постоянно стимулировал научных сотрудников к подготовке научных статей, оказывал действенную помощь в их публикации и в издании монографий.

Игорь Борисович постоянно выступает с интереснейшими сообщениями по радиационной и космической тематике перед молодыми учеными, студентами ВУЗов, сотрудниками Национального центра физики и математики в г. Сарове, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Он – заместитель по науке председателя оргкомитета общественно-научных чтений памяти Ю.А.Гагарина в г. Гагарине Смоленской области.

Бережно и с большим почтением относился к увековечиванию памяти основоположников авиационной и космической медицины, организовал изготовление и установку мемориальных досок основоположникам космической биологии и медицины профессорам В.И. Яздовскому, А.М. Генину, академику О.Г. Газенко (рис. 2 и 3), выдающимся деятелям авиационной-космической и военной медицины профессорам генералам медицинской службы Ю.В. Волынкину, Н.М. Рудному, С.А. Бугрову, космонавтам В.В. Терешковой и В.Ф. Быковскому.

Рис. 2. Открытие памятной доски академику О.Г. Газенко в ГНИИИ военной медицины Министерства обороны РФ, 2008 г.
(*из архива профессора И.В. Иванова*)

Fig. 2. Opening of the memorial plaque to Academician O.G. Gazenko at the Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 2008
(*from the archive of Professor I.V. Ivanov*)

Рис. 3. Прохождение торжественным маршем при открытии памятной доски академику О.Г. Газенко в ГНИИИ военной медицины Министерства обороны РФ, 2008 г.
(из архива профессора И.В. Иванова)

Fig. 3. The solemn march at the opening of the memorial plaque to Academician O.G. Gazenko at the Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 2008
(*from the archive of Professor I.V. Ivanov*)

Игорь Борисович был инициатором и главной движущей силой создания проекта и установки памятника подготовке полета первой собаки-космонавта Лайки у входа в ГНИИИ военной медицины в апреле 2008 г., а также памятной доски испытателям авиационной и космической техники Института авиационной и космической медицины в 2024 г. (рис. 4).

Малоизвестны поэтические способности Игоря Борисовича, выливающиеся у него в светлые лирические стихи, одни из которых были посвящены Лайке (Лайка. К 60-летию исторического полёта).

Рис. 4. На открытии памятной доски испытателям авиационной и космической техники Института авиационной и космической медицины, апрель 2024 г., И.Б. Ушаков – 4-й слева (*из архива академика И.Б. Ушакова*)

Fig. 4. At the opening of the commemorative plaque to the testers of aviation and space Technology of the Institute of Aviation and Space Medicine, April 2024, I.B. Ushakov – 4th from the left (*from the archive of Academician I.B. Ushakov*)

Собака «дворянской» породы
Прославила нашу науку:
В бездонном кругу небосвода
Изведала смертные муки.

Судьба её архичудесна –
В космический мир заглянуть,
Что думала, то неизвестно,
Но в небе сумела блеснуть.

Жизнь в космосе: с Лайки начало,
Хвостатая – звёздам сестричка,
Ей первой грустить не пристало,
Тем более, Лайка – москвичка.

В Нью-Йорке, Москве и Париже
Скульптуры собачки стоят,
Ведь с Лайкой стал космос нам ближе,
И следом был звёздный отряд.

Стоит она в парке Петровском
У тех мавританских ворот,
Что шепчут нам быль о Яздовском –
Космический дух здесь живёт.

Собачка района «Динамо»
Не знала, что ей суждено.
Полёт её – сказка и драма,
Легенда, судьба и кино.

Всем Лайка – заветное слово,
И к звёздам распахнутый путь…
В историю космоса снова
Орлятам пора заглянуть!..

С 2016 г. по настоящее время академик И.Б. Ушаков продолжает свою энергичную исследовательскую деятельность на должности главного научного сотрудника Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Руководителем этого ведущего научно-исследовательского учреждения страны (ранее – Институт биофизики МЗ СССР/ МЗ РФ) является член-корреспондент РАН, профессор РАН А.С. Самойлов. Сегодня данный центр – флагман российской науки в области радиобиологии, радиационной медицины и радиофармацевтики, экологии, гигиены и радиационной безопасности, обеспечивающий медико-биологическое сопровождение персонала атомной отрасли, промышленных предприятий и спортсменов сборных команд Российской Федерации, а также оказывающий высокотехнологичную медицинскую помощь населению.

С 2021 г. И.Б. Ушаков – Президент Радиобиологического общества РАН, под эгидой которого проводятся актуальные международные конференции по проблемам радиационной биологии (рис. 5), крайняя из них – 16–18 октября 2024 г. «Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов».

Рис. 5. И.Б. Ушаков среди участников международной конференция по проблемам радиационной биологии, г. Дубна, июнь 2018 г. (*из архива академика И.Б. Ушакова*)

Fig. 5. I.B. Ushakov among the participants of the International conference on problems of radiation biology, Dubna, June 2018 (*from the archive of Academician I.B. Ushakov*)

Организатор и участник многочисленных отечественных и зарубежных научных симпозиумов и конгрессов по вопросам радиационной медицины, высшей нервной деятельности при экстремальных воздействиях (рис. 6), автор многочисленных статей и фундаментальных монографий по теоретическим и прикладным аспектам общей радиобиологии и радиобиологии космических полетов.

Рис. 6. Доклад «Современные проблемы боевого стресса» на межведомственной конференции «Прикладные вопросы военной медицины», г. Стрельна, 2021 г. (*из архива профессора И.В. Иванова*)

Fig. 6. Report «Modern problems of combat stress» at the interdepartmental conference «Applied issues of military medicine», Strelna, 2021 (*from the archive of Professor I.V. Ivanov*)

Основными направлениями его научных разработок остаются оценки радиационного риска в авиации и кос-

монавтике, проблемы нейрорадиобиологии (ионизирующие и неионизирующие излучения) и космической радиобиологии, реактивность и резистентность организма к радиационным и экстремальным факторам, вопросы экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека, оценка комбинированного влияния радиационных и нерадиационных факторов на здоровье человека, психофизиология стресса, экология и гигиена лиц опасных профессий.

Академик И.Б. Ушаков является членом научно-технического совета Военно-промышленной комиссии РФ, Главной медицинской комиссии по освидетельствованию космонавтов, Лауреат премии Совета Министров СССР за работу в области фармакологии (1990), Премии Правительства России в области науки и техники за разработку и внедрение в практику формирования и сохранения здоровья лиц опасных профессий и населения новых технологий экстремальной, авиакосмической и восстановительной медицины (2005, руководитель работы), Премии Правительства России в области науки и техники за разработку и внедрение импульсных плазменно-оптических технологий и установок в космическую медицину и практическое здравоохранение (2011, руководитель работы), премии РАМН имени Ф.Г. Кроткова за цикл работ по радиационной гигиене (2000), премии РАМН имени Ф.Ф. Эрисмана по гигиене за цикл работ «Научное обоснование гигиенических требований к условиям труда и сохранения здоровья работающих в современных социально-экономических условиях» (2004), премии РАМН имени Ф.Г. Кроткова по общей и радиационной гигиене за цикл работ «Защита и спасение человека в авиации. Введение в авиационную медицину. Влияние ионизирующего излучения на человека. Радиационный риск в авиационных полетах» (2004).

Награжден орденом «За военные заслуги» (1999) и многими медалями, среди которых «За спасение погибавших» (1999), отмечен знаками отличия Федерального космического агентства – «За международное сотрудничество в области космонавтики» (2012); Госкорпорации «Роскосмос» – «К.Э. Циолковского» (2013) и «С.П. Королёва» (2014); Федерального медико-биологического агентства – «Золотой крест ФМБА России» (2014), Госкорпорации «Росатом» – «Ветеран атомной энергетики и промышленности» (2014).

Академик Игорь Борисович Ушаков – достойный потомок русского флотоводца адмирала Фёдора Фёдоровича Ушакова, с честью продолжает дело укрепление могущества и суверенитета нашего Отечества. Как сказал его наставник профессор Б.И. Давыдов «Его отличает стиль истинного ученого – это исчерпывающий анализ фактов, строгость выводов, лаконичная и ясная речь, одним словом, это система образа жизни и порядка – так необходимые России».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена в одном участии.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared with one participation.
Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-119-120

И.В. Иванов[1], Т.А. Насонова[2]

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА НАТАЛЬИ ГЕОРГИЕВНЫ ДАРЕНСКОЙ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 16.12.1924–17.11.2008)

[1] Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург

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

Для цитирования: Иванов И.В., Насонова Т.А. Памяти профессора Натальи Георгиевны Даренской (к 100-летию со дня рождения 16.12.1924–17.11.2008) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 119–120. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-119-120

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-119-120

I.V. Ivanov[1], T.A. Nasonova[2]

In Memory of Professor Natalia Georgievna Darenskaya (on the 100th Anniversary of Her Birth on 12/16/1924-11/17/2008)

[1] State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

[2] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

For citation: Ivanov IV, Nasonova TA. In Memory of Professor Natalia Georgievna Darenskaya (on the 100th Anniversary of Her Birth on 12/16/1924-11/17/2008). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):119–120. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-119-120

В стремительном потоке времени подошел столетний юбилей со дня рождения нашего коллеги, соратника и учителя доктора медицинских наук, профессора Натальи Георгиевны Даренской.

Рис. 1. Профессор Н.Г. Даренская за научным редактированием, 2003 г. (*из архива профессора И.В. Иванова*)

Fig. 1. Professor N.G. Darenskaya for scientific editing, 2003 (*from the archive of Professor I.V. Ivanov*)

Вся её научная жизнь от аспирантуры до заведующей ведущей лабораторией и главного научного сотрудника Института биофизики Минздрава РФ была тесно связана с решением важных и благородных задач изучения общебиологических и радиобиологических закономерностей радиационных повреждений организма, актуальность которых высока до настоящего времени. Неоспорим её вклад в проблемы изучения закономерностей развития, прогнозирования течения и исходов радиационных повреждений, повышения значимости для радиобиологии оценки факторов индивидуальной резистентности и радиочувствительности организма. Эти направления во многом способствовали как развитию приоритетных направлений теоретических исследований русской школы в радиобиологии, так и в прикладном аспекте – повышению квалификации специалистов-радиологов, а также уровня противорадиационной защиты населения, боеспособности личного состава Вооруженных Сил России.

Профессора Н.Г. Даренскую отличали высочайшая эрудиция и умение систематизировать большой объем знаний в радиобиологии и смежных с ней областях – радиационной гигиене, экологии, физиологии, фармакологии, авиакосмической и клинической медицине и многих других. Благодаря её выдающимся организаторским способностям проводились многие актуальные научно-практические исследования и изыскания. Несмотря на сжатые сроки представления результатов, на высоком научно-методическом уровне были написаны отчеты по крупномасштабным комплексным исследованиям, за что Родина отметила профессора Н.Г. Даренскую награждением 3 медалями и орденом Трудового Красного Знамени, а в 1985 г. она была удостоена Государственной премии СССР.

Все это оказалось возможным благодаря неординарным профессиональным качествам – высочайшему профессионализму, основанному на богатейшем научном и жизненном опыте, настойчивости в достижении общественно значимых целей, которые сегодня могут являться эталоном для каждого ученого-патриота своей Родины.

Далеко не в каждом человеке можно найти совокупность замечательных человеческих качеств нашего Учителя: интеллигентность, доброжелательность, чувство оптимизма, отзывчивость, общительность, добросовестность, трудолюбие, преданность делу и товарищам по работе, душевную теплоту и щедрость, неизменную верность своим принципам и мировоззрению. Эти черты не изменились за все годы, которые мы знали этого доро-

гого для нас Человека. За это она, вполне заслуженно, пользовалась высоким авторитетом, всеобщим уважением и любовью сотрудников многих научно-исследовательских и лечебных учреждений ФМБА, Минздрава и Минобороны России.

Широчайший научный кругозор, умелое владение методиками радиобиологического эксперимента на животных разных биологических видов, знание особенностей радиационного поражения организма в широком диапазоне доз и в различных условиях, учёт характеристик разных видов ионизирующих излучений – всё это позволяло ей осуществлять глубокую теоретическую проработку как любого вопроса, так и многочисленных крупных проблем, которые возникали в процессе работы или были поставлены перед её лабораторией и Институтом биофизики Минздрава России.

Рис. 2. Профессор Н.Г. Даренская с научными сотрудниками (слева направо – О.А. Добрынина, Н.В. Круглова, И.В. Иванов, Н.Г. Даренская, Л.Г. Трофимова, Т.А. Насонова), 2005 г. (*из архива профессора И.В. Иванова*)

Fig. 2. Professor N.G. Darenskaya with scientific staff (from left to right – O.A. Dobrynina, N.V. Kruglova, I.V. Ivanov, N.G. Darenskaya, L.G. Trofimova, T.A. Nasonova), 2005 (*from the archive of Professor I.V. Ivanov*)

Личное обаяние, доброе отношение к людям, готовность помочь в решении научных и личных проблем коллег и всех, с кем она сталкивалась в процессе своей деятельности, сочетались у Натальи Георгиевны с принципиальностью и твердостью при отстаивании научной позиции.

В нашей памяти мы навсегда сохраним постоянное стремление Натальи Георгиевны передать свои знания и накопленный опыт работы своим ученикам и коллегам. Со всех концов нашей страны к ней в лабораторию приезжали молодые ученые, чтобы обсудить темы будущих диссертационных исследований, выполненные ими разделы своих работ, поработать с её обширной картотекой по избранным разделам радиобиологии, которую она регулярно пополняла выписками из периодических журналов, сборников научных конференций, профессиональных монографий.

Особо хочется отметить существенный и бескорыстный научно-педагогический вклад Натальи Георгиевны в подготовку достойных научных кадров для военной медицины России. Многочисленная когорта военных врачей получила путевку в большую науку благодаря её вдумчивому научному руководству и внимательному, порой строгому, но всегда справедливому и доброжелательному рецензированию наших научных изысканий. Испытали благотворное влияние профессора Н.Г. Даренской и её участие в своей судьбе многие представители современной военной радиационной медицины нашей страны – академик РАН И.Б. Ушаков, доктора медицинских наук профессора И.Ш. Галеев, Н.Н. Златоустов, А.В. Иванченко, И.В. Иванов, В.Н. Малаховский, кандидаты наук А.Ф. Визиренко, Н.Н. Гавриш, В.Г. Зуев, В.М. Каганов, Е.И. Малахов, О.Г. Сорокин, В.Н. Толкачев, Ю.И. Харьков, А.П. Юдин и другие. Все мы считали и считаем Наталью Георгиевну нашим наставником и никогда не забудем ее радушие и гостеприимство – многим своим иногородним ученикам-соискателям перед защитой диссертаций Наталья Георгиевна предоставляла возможность остановиться на несколько дней у нее дома, что было очень удобно, так как она проживала недалеко от института.

Совместно с руководителями ведущих научных отделов и клиник в смежных организациях профессорами В.А.Резонтовым, А.В. Иванченко, В.Г. Владимировым, Г.И. Алексеевым, И.Б. Ушаковым профессор Н.Г. Даренская умело организовывала работу коллективов ученых разных областей медицинских знаний при выездных крупномасштабных экспериментах на Семипалатинском полигоне и в Арзамасе-16 (г. Саров). Была автором и соавтором более 300 научных публикаций, в том числе 10 монографий и руководств, более 100 разделов в отчеты о НИР института. Научный консультант 6 докторских и научный руководитель 24 кандидатских диссертаций. Обосновала широкий круг фундаментальных закономерностей в радиобиологии, в том числе особенности эффектов ионизирующих излучений в зависимости от геометрии облучения, видовой и индивидуальной радиочувствительности.

В своих научных учениках Наталья Георгиевна посеяла зерна интереса к науке радиобиологии, идеи приоритета экспериментального подхода. При этом она стремилась к тому, чтобы теоретические анализ и обобщения всегда основывались на фактическом материале, добивалась правомерности и корректности последующих формулировок. Её отличал строгий анализ как планируемых журнальных публикаций, так и диссертаций своих учеников, бескомпромиссность в отстаивании своих убеждений. По нескольку раз её соискатели перерабатывали свои диссертации, чтобы они соответствовали этим высоким критериям. В настоящее время такой ответственный стиль научного руководства, к сожалению, встречается не часто.

Многие идеи и задумки Натальи Георгиевны остались нереализованными до настоящего времени, и наша задача – продолжать разрабатывать их на новом, современном уровне развития науки. При этом использовать её традиции открытости и доброжелательности при общении с коллегами, а также принцип опоры на факты, получаемые в радиобиологическом эксперименте, для развития новых теоретических положений на этой основе. Это крайне важно для достижения приоритетных рубежей в отечественной радиобиологии в интересах ядерной медицины, космической радиобиологии, обеспечения радиационной безопасности в атомной энергетике и для многих других отраслей народного хозяйства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

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: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.

КНИГА ВЫШЛА В СВЕТ

УДК 616.89+612.821+613.6:614.876
ББК 56.14
М 543

Метляева Н.А. Психофизиологическая оценка личности и актуального психического состояния персонала Химико-металлургического завода Сибирского химического комбината, длительно работающего в контакте с ионизирующим излучением: Монография / Под общ. ред. А.С.Самойлова, А.Ю.Бушманова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2024. 262 с.

Автор:
Метляева Н.А. – доктор медицинских наук, ведущий научный струдник лаборатории клинической и радиационной медицины

Рецензенты:
Лукьянова С.Н. – доктор биологических наук, профессор
Галстян И.А. – доктор медицинских наук, доцент

Впервые на материале 30-летнего наблюдения научно обоснованы общие закономерности психической, психофизиологической и психосоциальной адаптации лиц, персонала Химико-металлургического завода Сибирского химического комбината (ХМЗ СХК), длительно работающего в контакте с ионизирующим излучением. Проведенное исследование позволило расширить представления о процессах психической и психофизиологической адаптации к профессиональной деятельности указанного персонала, определить ведущие показатели нарушения аллопсихической и интрапсихической адаптации, показать их сходство и различие в условиях воздействия острого и хронического стресса и определить направление использования полученных данных для оценки и прогнозирования поведения человека в экстремальных условиях.
Книга представляет интерес для радиобиологов, радиологов, врачей-профпатологов, цеховых врачей медико-санитарных частей и широкого круга читателей.

Metlyaeva N.A. Psychophysiological Assessment of the Personality and the Current Mental State of the Personnel of the ChMP SChP, Working for a Long Time in Contact with Ionizing Radiation / Ed. A.S.Samoylov, A.Yu.Bushmanov. Moscow, Burnasyan FMBC Publ., 2024. 262 p. (In Russ.).

For the first time, on the material of 30 years of observation, the general patterns of mental, psychophysiological and psychosocial adaptation of persons, personnel of the ChMP SChP, who work for a long time in contact with ionizing radiation, are scientifically substantiated. The study made it possible to expand the understanding of the processes of mental and psychophysiological adaptation to professional activities among personnel working for a long time in contact with ionizing radiation, to determine the leading indicators of violations of allopsychic and intrapsychic adaptation, to show their similarities and differences under conditions of exposure to acute and chronic stress, and to determine the direction of use obtained data to assess and predict human behavior in extreme conditions.
The book is of interest to radiobiologists, radiologists, occupational pathologists, shop doctors of medical units and a wide range of readers.

ISBN 978-5-93064-276-6

В монографии впервые на материале 30-летнего наблюдения научно обоснованы общие закономерности психической, психофизиологической и психосоциальной адаптации лиц, персонала Химико-металлургического завода Сибирского химического комбината (ХМЗ СХК), длительно работающего в контакте с ионизирующим излучением. Проведенное исследование позволило расширить представления о процессах психической и психофизиологической адаптации к профессиональной деятельности указанного персонала, определить ведущие показатели нарушения аллопсихической и интрапсихической адаптации, показать их сходство и различие в условиях воздействия острого и хронического стресса и определить направление использования полученных данных для оценки и прогнозирования поведения человека в экстремальных условиях.

Книга представляет интерес для радиобиологов, радиологов, врачей-профпатологов, цеховых врачей медико-санитарных частей и широкого круга читателей.

https://fmbafmbc.ru/upload/iblock/283/60q72fqjhwvl2pkrq1tcr1lih3jwgmr9/15_05_2024_Broshyura_Psikhofiziologicheskaya-otsenka-lichnosti.pdf

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450

В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ ЖУРНАЛА

НА СЕМИПАЛАТИНСКОМ ПОЛИГОНЕ. ВОСПОМИНАНИЯ ОЧЕВИДЦЕВ. (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ВЗРЫВА ПЕРВОЙ СОВЕТСКОЙ АТОМНОЙ БОМБЫ)

29 августа 1949 года на Семипалатинском полигоне, проведено первое испытание советской атомной бомбы. Для проведения исследований на полигон завезли более полутора тысяч животных, сотрудники Института биофизики МЗ СССР под руководством Б.М.Исаева предоставили аппаратуру для проведения радиационной разведки на земле, в районе взрыва, для авиационной разведки и дозиметрического контроля облучения участников испытаний.

В последующие годы более 300 учёных разных лабораторий Института биофизики выезжали на полигон. В полевых условиях проводили медико-биологические исследования на крупных и мелких лабораторных животных, изучали течение острой лучевой болезни при воздействии радиации в разных дозах и эффективность применяемых противолучевых средств. В период проведения испытаний созданы новые отрасли медицинской науки: радиационная патология, клиническая и полевая дозиметрия, токсикология радиоактивных продуктов деления, радиационная гигиена, радиационная эпидемиология.

Именно в этот период были разработаны оригинальные, современные противолучевые средства различного назначения: РС-10 и его аналог РС-11, продигиозан (средства раннего лечения), Б-190 (радиопротектор экстренного действия), гемосорбция (метод детоксикации), а также схема комплексной терапии и средства борьбы с ранними проявлениями первичной реакции на облучение. Одним из важных этапов исследований в те годы, наряду с доклиническим изучением, являлась оценка эффективности новых лекарственных средств в условиях, моделирующих лучевые поражения при ядерном взрыве. Такие крупномасштабные испытания проводились на Семипалатинском полигоне.

Краткий обзор публиации

Полный текст статьи И.Е.Андриановой, Л.М.Рождественского, И. Л. Ефимовой «На Семипалатинском полигоне. Воспоминания очевидцев.» (к 75-летию со дня взрыва первой советской атомной бомбы) будет опубликован в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» №6-2024.