

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2024

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2024 69 2

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

100 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВЫДАЮЩЕЙСЯ ЖЕНЩИНЫ-РАДИОЛОГА АНГЕЛИНЫ ГУСЬКОВОЙ



Ангелина Константиновна Гуськова являлась ведущим ученым в России и за рубежом в области диагностики, клиники и лечения лучевой болезни человека. Заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, лауреат Ленинской премии, лауреат премии Зиверта за защиту от излучений. Ею впервые в мире создана система классификации острой и хронической лучевой болезни, разработаны диагностика и лечение лучевых поражений, заложены основы диспансеризации работающих в атомной отрасли.

Под руководством Ангелины Константиновны в Клиническом отделе Института биофизики разработаны и внедрены в практику ряд методов диагностики и прогнозирования тяжести лучевых синдромов, а также их лечения. Это позволило коллективу отдела успешно справиться с труднейшей задачей лечения большой группы пострадавших в аварии на ЧАЭС в 1986 году.

После трагедии на Чернобыльской АЭС, в кратчайшие сроки было подготовлено 200 мест для приема пострадавших. В первые сутки после катастрофы в Москву доставили 106 человек с лучевой болезнью в острой форме. Ангелине Константиновне

и ее коллегам удалось спасти и вылечить 80 пациентов, что вызвало у зарубежных специалистов восторженное недоумение.

Основные направления профессиональной деятельности Ангелины Константиновны: диагностика и лечение различных форм лучевой болезни, организация медицинской помощи при радиационных авариях, оценка состояния здоровья различных профессиональных, работающих с источниками ионизирующего излучения.

Она вела большую научную работу и была наставником для плеяды талантливых ученых и медиков, занимающихся большой наукой и сегодня.

Благодаря разработкам и внедрению целого ряда методов диагностики и прогнозированию тяжести лучевых синдромов, были спасены тысячи людей во всем мире. Ученые из десятков стран приезжали к Ангелине Константиновне, чтобы изучить опыт коллеги из СССР и впоследствии применять его в клинической практике.

Ангелину Константиновну отличали требовательность к себе, высочайший профессионализм, приверженность гуманистическим принципам отечественной медицинской науки. Однако не одной работой жила знаменитый врач. Ангелина Константиновна отлично играла на фортепиано, записывала радиогазеты, писала популярные статьи на темы медицины, изобразительного искусства и краеведения.



МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2024. Том 69. № 2

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

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 04.04.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 11,00 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2024. Vol. 69. No 2

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reviews of articles are presented on the 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 04.04.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 11,00 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2024. ТОМ 69. № 2
СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Моделирование радиационного поражения на фоне заражения организма пастереллезной инфекцией <i>Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Рыжкин С.А., Калимуллин Ф.Х., Охрименко С.Е.</i>
	12	Механизмы влияния митохондрий на радиорезистентность опухолей <i>Розенберг Ю.М., Максимов В.В., Кузьмин Д.В., Леонов С.В.</i>
	18	Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по критерию выживаемости облучённых мышей <i>Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	24	Развитие правовой базы в области обеспечения радиационной безопасности <i>Самойлов А.С., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М.</i>
	30	Научно-методическое сопровождение санитарно-эпидемиологического надзора при реабилитации объектов и территорий ядерного наследия и задачи на будущее <i>Шандала Н.К., Киселев С.М., Серегин В.А., Филонова А.А., Исаев Д.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	38	Дозовая зависимость смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии (систематический обзор и pooled-анализ): отсутствие эффекта малых доз и подтверждение порога, установленного НКДАР и МКРЗ при 0,5 Гр <i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бушманов А.Ю.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	49	Значение лучевых методов в диагностике ишемической болезни сердца у конкретного пациента <i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	53	Ядерно-физическая медицинская элементология как раздел медицинской радиологии <i>Зайчик В.Е., Колотов В.П.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	65	Теоретический анализ качества излучения и относительной биологической эффективности трития <i>Роднева С.М., Гурьев Д.В.</i>
	73	Возможности создания источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе 3D-каркасов из сплава титана <i>Чувилин Д.Ю., Скобелин И.И., Курочкин А.В., Макоеева К.А., Стрепетов А.Н., Каралкин П.А., Каралкина М.А., Решетов И.В.</i>
РЕЦЕНЗИИ	81	Рецензия на монографию Ю.А. Классовского «Действие внешнего и внутреннего облучения в условиях формирования радиоактивных следов ядерных взрывов. Вопросы этиологии и патогенеза» <i>Ушаков И.Б.</i>
ХРОНИКА	83	Ангелина Константиновна Гуськова (к 100-летию со дня рождения) <i>Ефимова И.Л.</i>

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Modeling of Radiation Damage on the Background of Pasteurellosis Infection of the Organism <i>Gaynutdinov T.R., Vagin K.N., Ryzhkin S.A., Kalimullin F.H., Ohrimenko S.E.</i>
	12	Mechanisms of Mitochondrial Influence on Tumor Radioresistivity <i>Rozenberg J.M., Maximov V.V., Kuzmin D.V., Leonov S.V.</i>
	18	Comparison of the Radioprotective Properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with Prophylactic Administration at Dosages of 100 mg/kg According to the Survival Criterion of Irradiated Mice <i>Romodina L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova Yu.A., Rodionova E.D., Bocharov D.A.</i>
RADIATION SAFETY	24	Development of the Legal Framework in the Field of Radiation Safety <i>Samoylov A.S., Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Barchukov V.G., Shinkarev S.M.</i>
	30	Scientific and Methodological Support of Health and Epidemiological Supervision during the Remediation of Nuclear Legacy Facilities and Sites and Tasks for the Future <i>Shandala N.K., Kiselev S.M., Seregin V.A., Filonova A.A., Isaev D.V.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	38	Dose Dependence for Mortality from Circulatory Diseases in Nuclear Workers (Systematic Review and Pooled Analysis): Lack of Low Doses Effect and Confirmation of UNSCEAR and ICRP Threshold at 0.5 Gy <i>Kotero A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A., Dibirgadzhev I.G., Kalinina M., Bushmanov A.Yu.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	49	The Importance of Radiation Methods in the Diagnosis of Coronary Heart Disease in a Specific Patient <i>Tomashevsky I.O., Kornikova O.S.</i>
NUCLEAR MEDICINE	53	Nuclear Physics Medical Elementology as a Section of Medical Radiology <i>Zaichick V., Kolotov V.</i>
RADIATION PHYSICS, ENGINEERING AND DOSIMETRY	65	Theoretical Analysis of the Radiation Quality and the Relative Biological Efficiency of Tritium <i>Rodneva S.M., Guryev D.V.</i>
	73	Experience in Developing Radiation Sources for Personalized Brachytherapy Based on Titanium Alloys <i>Chuvilin D.Yu., Skobelin I.I., Kurochkin A.V., Makoveeva K.A., Strepetov A.N., Karalkin P.A., Karalkina M.A., Reshetov I.V.</i>
REVIEW	81	Review of the Monograph by Yu.A. Klassovsky «The Effect of External and Internal Irradiation in the Conditions of Formation of Radioactive Traces of Nuclear Explosions. Questions of Etiology and Pathogenesis» <i>Ushakov I.B.</i>
CHRONICLE	83	Angelina Konstantinovna Guskova (for the 100th Anniversary of her Birth) <i>Efimova I.L.</i>

Т.Р. Гайнутдинов^{1,2}, К.Н. Вагин^{1,2}, С.А. Рыжкин^{1,2,3,4,5}, Ф.Х. Калимуллин¹, С.Е. Охрименко^{3,6}

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ НА ФОНЕ ЗАРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПАСТЕРЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

⁴ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань

⁵ Академия наук Республики Татарстан, Казань

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

Контактное лицо: Тимур Рафкатович Гайнутдинов, e-mail: gtr_timur@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Смоделировать радиационное поражение на фоне заражения организма пастереллезной инфекцией.

Материал и методы: В работе представлено моделирование радиационного и пастереллезного поражения, вызванного действием на организм физическим и биологическим факторами. Моделирование острой лучевой болезни (ОЛБ) животных проводили гамма-облучением на установке «Пума» с мощностью экспозиционной дозы $2,36 \times 10^{-5}$ А/кг. В качестве модели биологического агента для воспроизведения экспериментального биологического поражения использовали возбудитель пастереллеза *Pasteurella multocida*, как один из наиболее часто встречающихся патогенных агентов. Моделирование радиационно-пастереллезного поражения проводили на кроликах и на белых мышах живой массой 2,8–3,4 кг и 18–20 г соответственно.

Результаты: В опытах на белых мышах по определению оптимальных доз поражающих агентов установлено, что минимальные дозы гамма-излучения и возбудителя пастереллеза составляют 6,0 Гр и $4,5 \times 10^3$ микробных клеток на кг (м.к./кг), 3,9 Гр и $9,0 \times 10^3$ м.к./кг, что приводит к развитию пастереллезной инфекции и лучевой болезни в острой форме с гибелью всех животных, в основном на первый и второй дни после воздействия поражающих агентов. Установлено, что гамма-облучение кроликов в дозе 8,0 Гр, с последующим заражением пастереллами в дозе $4,5 \times 10^3$ м.к./кг, отягощало течение пастереллезного процесса, способствовало его генерализации и ускоряло гибель животных.

Заключение: Радиационно-пастереллезное поражение протекает быстро. Животные погибали на 2–13 сут после начала заболевания при средней продолжительности жизни 6,3 сут. Воздействие нелетальных доз изучаемых агентов на кроликах в указанных дозах приводило к отягощению течения лучевой болезни и пастереллезной инфекции, вызывая гибель всех животных от радиационно-пастереллезной патологии. При вскрытии трупов животных, павших от острого течения радиационно-пастереллезной патологии, обнаруживали отечность подкожной клетчатки в области плотики и межжелудочного пространства шеи, гиперемии и увеличение лимфатических узлов, многочисленные кровоизлияния на серозных и слизистых оболочках и в тканях паренхиматозных органов – серозный или серозно-фибринозный экссудат в грудной и брюшной областях, отек легких.

Ключевые слова: моделирование, острая лучевая болезнь, пастереллез, комбинированное поражение, кролики, мыши

Для цитирования: Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Рыжкин С.А., Калимуллин Ф.Х., Охрименко С.Е. Моделирование радиационного поражения на фоне заражения организма пастереллезной инфекцией // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 5–11. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-5-11

T.R. Gaynutdinov^{1,2}, K.N. Vagin^{1,2}, S.A. Ryzhkin^{1,2,3,4,5}, F.H. Kalimullin¹, S.E. Ohrimenko^{3,6}

Modeling of Radiation Damage on the Background of Pasteurellosis Infection of the Organism

¹ Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

² Kazan Federal University, Kazan, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁵ Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

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

Contact person: Timur Rafkatovich Gaynutdinov, e-mail: gtr_timur@mail.ru.

ABSTRACT

Purpose: Simulate radiation-pasteurellosis lesions in the body.

Material and methods: Modeling of radiation and pasteurellosis lesions caused by the action of physical and biological factors on the organism. Modeling of acute radiation disease (ARD) of animals was carried out by gamma-irradiation at the “Puma” facility with an exposure dose rate of 2.36×10^{-5} A/kg. *Pasteurella multocida*, the causative agent of pasteurellosis, as one of the most frequently occurring pathogenic agents, was used as a model biological agent to reproduce the experimental biological lesion. Modeling of radiation-pasteurellosis lesion was carried out on rabbits and on white mice with live weight of 2.8–3.4 kg and 18–20 g, respectively.

Results: In experiments on white mice to determine the optimal doses of the affecting agents it was found that the minimum doses of gamma rays and the causative agent of pasteurellosis are 6.0 Gy and 4.5×10^3 microbial cells per kg (m.k./kg), 3.9 Gy and 9.0×10^3 m.k./kg, which

leads to the development of pasteurellosis infection and radiation sickness in acute form with death of all animals, mainly on the first and second days after exposure to the affecting agents. k./kg, which leads to the development of pasteurellosis infection and radiation disease in acute form with death of all animals, mainly on the first and second days after combined exposure to the affecting agents. It was found that gamma-irradiation of rabbits at a dose of 8.0 Gy, followed by infection with *Pasteurella* at a dose of 4.5×10^3 m.k./kg, aggravated the course of the pasteurellosis process, contributed to its generalization and accelerated the death of animals.

Conclusion: Radiation-pasteurellosis affection proceeded rapidly. Animals died on 2–13 days after the onset of the disease with an average life expectancy of 6.3 days. Exposure of rabbits to non-lethal doses of the studied agents at the indicated doses led to aggravation of the course of radiation sickness and pasteurellosis infection, causing death of all animals from radiation-pasteurellosis pathology. At autopsy of corpses of animals, which died from acute course of radiation-pasteurellosis pathology, swelling of subcutaneous tissue in the area of pharynx and intermandibular space of neck, hyperemia and enlargement of lymph nodes, numerous hemorrhages on serous and mucous membranes and in tissues of parenchymatous organs – serous or serous-fibrinous exudate in thoracic and abdominal areas, pulmonary edema were found.

Keywords: modeling, acute radiation sickness, pasteurellosis, combined damage, rabbits, mice

For citation: Gaynutdinov TR, Vagin KN, Ryzhkin SA, Kalimullin FH, Ohrimenko SE. Modeling of Radiation Damage on the Background of Pasteurellosis Infection of the Organism. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):5–11. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-5-11

Введение

Повреждающее действие ионизирующей радиации на организм усиливается развитием вторичных инфекционных процессов. Последние возникают в результате нарушения защитных реакций пораженного организма и активации представителей нормальной микрофлоры [1–4].

В случае чрезвычайных ситуаций, связанных с радиоактивными выбросами и влиянием на природные очаги инфекционных болезней (сибирская язва, бруцеллез, чума крупного рогатого скота, свиней и т.д.), возможно радиационно-биологическое, радиационно-термическое поражение сельскохозяйственных животных [5–8]. В условиях современных крупных животноводческих комплексов при концентрации значительного количества животных на ограниченных территориях возрастает опасность заражения и быстрого распространения инфекционных заболеваний, среди которых значительный экономический ущерб скотоводству в Российской Федерации и во всем мире причиняет пастереллез, вызывающий массовое распространение болезни у молодняка и взрослых животных со значительным смертельным исходом [9–12].

В патогенезе инфекций и в иммунитете к ним ведущая роль принадлежит реактивности организма, которая, как известно, изменяется под влиянием различных факторов внешней среды. Одним из таких мощных факторов является ионизирующая радиация, вызывающая в организме животных и человека ряд весьма существенных изменений [13, 14]. Так, экспериментальная пневмония, вызванная палочкой Фридлиндера на фоне облучения мышей в дозе 400 Р до заражения, отягощала течение процесса в легких, способствуя его генерализации. Посевы крови и внутренних органов показали, что у контрольных (зараженных и необлученных) животных легкие в течение нескольких дней освобождаются от бактерий. У подопытных (зараженных и облученных) животных микроорганизмы размножаются в легочной ткани, преодолевают барьер лимфатических узлов, проникают в кровь и обсеменяют внутренние органы. Гистологические исследования показали, что у контрольных животных развивается типичное гнойное воспаление, тогда как у облученных – серозно-геморрагическая пневмония, иными словами, воспалительная реакция в легких под влиянием облучения резко извращается. В результате депрессии защитных реакций организма под влиянием облучения течение инфекции приобретает генерализованный характер и быстро приводит животных к гибели [15].

В связи с изложенным, нерешенной остается задача одновременного действия на организм двух повреждаю-

щих факторов – гамма-облучения и возбудителя пастереллеза. Соответственно, целью нашего исследования явилось моделирование радиационно-пастереллезного поражения организма животных.

Материал и методы

При выполнении поставленной цели учитывали, что при одновременном действии на организм нескольких патологических агентов происходит взаимоусиливающий эффект поражающих агентов, при этом предварительно необходимо было установить минимальные дозы внешнего γ -облучения и возбудителя пастереллеза, которые при одновременном действии нелетальных доз оказывали бы летальный эффект.

С учетом изложенного, проводили эксперименты по установлению минимальных доз гамма-излучения и возбудителя пастереллеза, которые при одновременном воздействии вызывают летальную радиационно-биологическую (пастереллезную) патологию.

На первом этапе работы проводили моделирование биологического поражения. В качестве биологической модели для воспроизведения экспериментальной пастереллезной инфекции использовали 44 кролика обоего пола породы «Шиншилла» живой массой $3,1 \pm 0,3$ (2,8–3,4) кг. А в качестве тест-штамма для воспроизведения пастереллезной инфекции использовали изолят, выделенный из патологического материала от павшего теленка из неблагополучного по пастереллезу хозяйства Пестречинского района Республики Татарстан, который мы условно обозначили *Pasteurella multocida* штамм «ПП».

Для определения LD_{50} пастерелл формировали 11 групп кроликов, по 4 животных в каждой. Опытным животным подкожно вводили соответствующий раствор смыва 18–24-часовой культуры в объеме $0,3 \text{ см}^3$ на голову – в цельном виде 1×10^9 микробных клеток (м.к.) и разведенном – в соотношениях $1:10^1$, $1:10^2$, $1:10^3$, $1:10^4$, $1:10^5$, $1:10^6$, $1:10^7$, $1:10^8$. Животным 10 группы (контрольной) вводили физиологический раствор, 11-я служила биологическим контролем.

В течение 14 дней за животными вели наблюдение, регистрируя число погибших и выживших животных. Расчет LD_{50} проводили по Г.Н. Першину по формуле:

$$LD_{50/14} = \frac{\sum [(a + b) \times (m - n)]}{200}, \text{ где}$$

$(a + b)$ – сумма смежных доз;

$(m - n)$ – разность процента смертности от двух последующих доз.

После установления ЛД₅₀ тест-штамма возбудителя пастереллеза и для моделирования комбинированного поражения необходимо было установить минимальные дозы гамма-излучения и патогенного агента, которые при совместном воздействии индуцировали бы развитие такого поражения организма.

При моделировании изучаемой комбинированной патологии необходимо было также определить, при каких сочетаниях доз перечисленных факторов развивается сверхострое, острое, подострое и хроническое течение пастереллезной инфекции на фоне влияния на зараженный организм радиационного фактора.

Поэтому при проведении настоящих исследований на втором этапе работы мы испытывали сочетание различных доз поражающих агентов с различной степенью тяжести течения изучаемой патологии. При этом нами были составлены следующие комбинации доз поражающих агентов: ЛД_{100/30}, ЛД_{70/30}, ЛД_{50/30}, ЛД_{30/30}, ЛД_{10/30} гамма-излучения и 1ЛД_{50/14} *P. multocida*, 2ЛД_{50/14}, 3ЛД_{50/14}, 4ЛД_{50/14}, 5ЛД_{50/14}, 6ЛД_{50/14}, 7ЛД_{50/14}, 8ЛД_{50/14}, 9ЛД_{50/14}, 10ЛД_{50/14} возбудителя пастереллеза, то есть 15 различных сочетаний патологических агентов.

В предварительных опытах по определению оптимальных доз поражающих агентов при их совместном действии на организм гамма-квантов и возбудителя пастереллеза в качестве поражаемой биологической модели использовали 150 взрослых мышей обоего пола живой массой 18–20 г, разделенных на 10 групп по 15 животных в каждой. Животных 1-й подгруппы (75 белых мышей) облучали на гамма-установке «Пума» в дозах ЛД_{100/30} (8,0 Гр), ЛД_{70/30} (6,8 Гр), ЛД_{50/30} (6,0 Гр), ЛД_{30/30} (3,9 Гр) и ЛД_{10/30} (1,7 Гр) и заражали возбудителем пастереллеза в дозах 1ЛД_{50/14} ($4,5 \times 10^3$ м.к./кг), 2ЛД_{50/14} (9×10^3 м.к./кг), 3ЛД_{50/14} ($1,35 \times 10^4$ м.к./кг), 4ЛД_{50/14} ($1,8 \times 10^4$ м.к./кг), 5ЛД_{50/14} ($2,20 \times 10^4$ м.к./кг).

Животных 2-й подгруппы (75 белых мышей) облучали гамма-квантами в дозах ЛД_{100/30} (8,0 Гр), ЛД_{70/30} (6,8 Гр), ЛД_{50/30} (6,0 Гр), ЛД_{30/30} (3,9 Гр), ЛД_{10/30} (1,7 Гр) и одновременно заражали подкожно возбудителем пастереллеза (*P. multocida*, шт. «ПП») в дозах 6ЛД_{50/14} ($2,8 \times 10^4$ м.к./кг), 7ЛД_{50/14} ($3,15 \times 10^4$ м.к./кг), 8ЛД_{50/14} ($3,6 \times 10^4$ м.к./кг), 9ЛД_{50/14} ($4,08 \times 10^4$ м.к./кг) и 10ЛД_{50/14} ($4,5 \times 10^4$ м.к./кг).

За облученными и зараженными животными вели наблюдение в течение 30 дней, учитывая клиническое проявление болезни, характер течения и исхода комбинированного поражения, количество павших и выживших, а также патологические изменения в органах и тканях павших животных.

После определения эффективной заражающей дозы тест-штамма пастерелл (ЛД_{50/14} = $4,5 \times 10^3$ м.к./кг), установления минимальных поражающих доз одновременно действующих агентов (ЛД_{50/14} пастерелл = $4,5 \times 10^3$ м.к./кг и ЛД_{50/30} гамма-излучения для кроликов = 8,0 Гр), на третьем этапе работы проводили моделирование радиационного, пастереллезного и радиационно-пастереллезного поражения организма.

В качестве биологической модели для воспроизведения ОЛБ, пастереллезной инфекции и радиационно-пастереллезного поражения использовали взрослых кроликов породы «Шиншилла» обоего пола живой массой 2,8–3,4 кг. В качестве заражающего агента использовали вышеуказанный изолят *P. multocida* штамм «ПП» с оттитрованной вирулентностью в дозе ЛД_{50/14} = $4,5 \times 10^3$ м.к./кг, а в качестве радиационного фактора – гамма-излучение ¹³⁷Cs радиационной установки «Пума» с мощностью экспозиционной дозы $2,36 \times 10^{-5}$ А/кг.

В опытах использовали 25 кроликов, которые были разделены на 4 группы по 5 голов в 1-й, 2-й и 4-й груп-

пах и 10 голов в 3-й. При этом животные 1-й группы были подвергнуты радиационному воздействию гамма-излучения в полудетальной дозе (8,0 Гр), 2-й – изолированному воздействию возбудителя пастереллеза в полудетальной дозе ($4,5 \times 10^3$ м.к./кг). Животных 3-й группы подвергали радиационному поражению и заражению культурой *P. multocida*, кроликов 4-й группы облучению и заражению не подвергали – они служили биологическим контролем.

Радиационное поражение организма осуществляли путем облучения 10 кроликов на гамма-установке «Пума» в полудетальной дозе для животных этого вида – 8,0 Гр и сразу же после облучения животных заражали вирулентным штаммом возбудителя пастереллеза путем подкожного введения 0,3 см³ 18–24-часовой бульонной культуры пастерелл в заранее оттитрованной дозе – $4,5 \times 10^3$ микробных клеток на кг (ЛД_{50/14}).

За облученными, зараженными возбудителем пастереллеза и подвергнутыми радиационно-пастереллезному поражению кроликов вели наблюдение в течение 30 дней. После нанесения указанных воздействий, изучали клинику проявления ОЛБ, пастереллеза и радиационно-пастереллезного поражения, характер течения и исход болезни, в динамике изучали гематологические (содержание форменных элементов периферической крови, уровень гемоглобина, гематокрита) показатели крови, патологоанатомические изменения в органах и тканях павших животных.

Кровь для исследований брали на 3, 7, 10, 21, 28 сут после радиационно-биологического поражения.

Диагноз острой лучевой болезни и пастереллеза ставили на основании комплекса клинических, патологоанатомических данных и результатов бактериологического исследования патологического материала (кровь, кусочки селезенки, печени, почек, пораженные части легких, лимфатические узлы, трубчатая кость) с обязательным проведением биологических исследований выделенной культуры на белых мышках.

Для окончательного диагноза и подтверждения принадлежности выделенных из органов и тканей культур, павших животных от ОЛБ на фоне пастереллезного поражения, проводили определение вирулентности выделенных субкультур пастерелл. При этом были выделены 6 субкультур из крови, легких, печени, почек, селезенки и лимфатических узлов павших животных, которые мы условно обозначали символами *P.m.*«К», *P.m.*«Л», *P.m.*«ПЧ», *P.m.*«ПО», *P.m.*«С», *P.m.*«ЛУ», которые расшифровываются: *P.m.*«К» – *P. multocida*, выделенная из периферической крови («К»), *P.m.*«Л» – субкультура выделена из легких («Л»), *P.m.*«ПЧ» – субкультура выделена из печени, *P.m.*«ПО» – субкультура выделена из почек, *P.m.*«С» – субкультура выделена из селезенки, *P.m.*«ЛУ» – субкультура, выделенная из лимфатического узла, зараженных суспензией из патологического материала от павших на фоне радиационно-пастереллезного поражения организма кроликов.

Для определения вирулентности изолятов, выделенных из органов и тканей, павших от радиационного поражения на фоне пастереллезной инфекцией кроликов использовали 18–24-часовые бульонные неразведенные и разведенные в 10¹, 10², 10³, 10⁴, 10⁵ и 10⁶ раз в физиологическом растворе вышеуказанные субкультуры, то есть с титром микробных клеток 10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵ и 10⁻⁶, которые вводили белым мышам подкожно в объеме 0,2 см³, по 3 животных на каждое разведение субкультуры. С учетом количества исследуемых субкультур (6) и их разведений (7) всего в опытах были использованы 126 белых мышей обоего пола живой массой 18–20 г.

Проведение экспериментов на лабораторных животных осуществляли с использованием регламентированных и описанных в научной литературе методов и способов гуманного отношения к животным в соответствии с законодательством и правовыми актами РФ, Хельсинкской декларации (1969) рекомендации Комитета по этике ВОЗ (Протокол ЛЭК № 11 от 28 февраля 2023 г.)

Результаты и обсуждение

Результаты опытов по определению полулетальной дозы (LD_{50}) пастерелл *P. multocida* штамм «ПП» представлены в табл. 1.

Таблица 1

Определение LD_{50} *P. multocida* штамм «ПП» для кроликов
Determination of LD_{50} *P. multocida* strain «PP» for rabbits

Группа опыта	Кратность разведения 18–24 ч культуры	Среднее количество пастерелл в заражающей дозе, м.к./особь	Число павших животных, особь	Общее количество животных, особь	Смертность, %
1	10^{-8}	1×10^1	0	4	0
2	10^{-7}	1×10^2	1	4	25
3	10^{-6}	1×10^3	3	4	75
4	10^{-5}	1×10^4	3	4	75
5	10^{-4}	1×10^5	4	4	100
6	10^{-3}	1×10^6	4	4	100
7	10^{-2}	1×10^7	4	4	100
8	10^{-1}	1×10^8	4	4	100
9	10^0	1×10^9	4	4	100
10	Физиологический раствор		0	4	0
11	Биологический контроль		0	4	0

Расчет:

$$(10 + 100) \times (25 - 0) = 2750; (100 + 1000) \times (75 - 25) = 55000;$$

$$(1000 + 10000) \times (75 - 75) = 0; (10000 + 100000) \times (100 - 75) = 2750000;$$

$$(100000 + 1000000) \times (100 - 100) = 0;$$

$$LD_{50/14} = 2807750/200 = 14038,75 \text{ м.к./животное} = 14038,75/3,1 = 4528,629 \text{ м.к./кг} (4,5 \times 10^3 \text{ м.к./кг}).$$

Данные таблицы показывают, что введение взвеси пастерелл в количестве 10^5 – 10^9 м.к. вызывало гибель всех кроликов, при введении 10^2 – 10^4 м.к. пали от 25 до 75 % кроликов, а при введении 10^1 м.к. все животные выжили. Следовательно, $LD_{50/14}$ культуры *P. multocida* для животных находится в пределах 10^2 – 10^4 м.к./особь.

Установлено, что гибель зараженных кроликов при дозе $4,5 \times 10^3$ м.к./кг наступала на 7–10 сут после инъекции культуральной взвеси с характерными для пастереллезной инфекции признаками болезни (угнетение, отказ от корма, повышенная жажда, общая слабость, отсутствие реакции на окружающее, мышечная дрожь, отеки подкожной клетчатки в области головы, шеи, подгрудка, лопатки).

Результаты динамических наблюдений за животными показали, что характер течения, форма болезни, исход и выживаемость пораженных двумя различными повреждающими факторами животных зависели от дозы поражающих агентов, их сочетания и времени после их воздействия на организм. При этом установлено, что радиационно-пастереллезное поражение носило дозоза-

висимый характер и проходило в сверхострой, острой и подострой формах.

Радиационно-пастереллезное поражение в сверхострой форме наблюдалось при одновременном воздействии на организм возбудителя пастереллеза в дозах от $3LD_{50/14}$ до $10LD_{50/14}$ и гамма-излучения в дозах $LD_{100/30}$, $LD_{70/30}$, $LD_{50/30}$. Острая форма пастереллеза белых мышей наблюдалась при одновременном воздействии на организм возбудителя пастереллеза в дозах $1LD_{50/14}$ ($4,5 \times 10^3$ м.к./кг) и $2LD_{50/14}$ ($9,0 \times 10^3$ м.к./кг) в сочетании с гамма-облучением в дозах $LD_{30/30}$ (3,9 Гр) и $LD_{50/30}$ (6,0 Гр).

Таким образом, в опытах на белых мышах по определению оптимальных доз поражающих агентов установлено, что минимальные дозы гамма-лучей и возбудителя пастереллеза составляют 6,0 Гр и $4,5 \times 10^3$ м.к./кг, 3,9 Гр и $9,0 \times 10^3$ м.к./кг, что приводит к развитию пастереллезной инфекции и лучевой болезни в острой форме с гибелью всех животных, в основном на первые и вторые сутки после радиационного и пастереллезного воздействия на организм поражающих агентов. Гибель животных на фоне радиационно-пастереллезного поражения организма сопровождалась сильным угнетением, отказом от корма, повышенной жаждой, угнетением и аритмичностью пульса, затрудненным дыханием, хрипами, общей слабостью, адинамией, отсутствием реакции на окружающее, мышечной дрожью, отеками подкожной клетчатки, головы, шеи, подгрудка, лопаток, а иногда – и конечностей. Слизистая оболочка рта и языка были отечны и синопшны, из ротовой полости выделялась тягучая слюна. Конъюнктивы были покрасневшие, набухшие, отмечалось сильное слезотечение. У некоторых животных наблюдалась диарея с примесью слизи, фибрина и крови.

При сверхостром течении пастереллеза на фоне действия ионизирующей радиации животные погибали без клинических признаков. Общее состояние животных угнетенное, у некоторых – возбужденное. Гибель животных наступала через 6–12 ч после облучения и заражения.

При подостром течении радиационно-пастереллезного поражения наблюдали угнетение общего состояния, учащение пульса, ускоренное и затрудненное дыхание, выделение из носовых ходов пенистого, вначале серозного, а затем – серозно-гнойного коричневатого истечения. В начале болезни наблюдали запор, который сменялся незначительным поносом. В фекалиях большое количество слизи и примеси крови. Животные худели, наблюдалась сильная жажда. Слизистые оболочки были болезненны, волосы взъерошены, появлялись отеки, но аппетит сохранялся до самой гибели, которая наступала на 21–28 сут. Большинство больных животных погибали, но иногда болезнь принимала хроническое течение.

Патологоанатомические изменения в органах и тканях павших животных в зависимости от течения радиационно-пастереллезного поражения носили различный характер.

При сверхостром течении наблюдали геморрагический диатез, истощение лимфатической ткани, лимфатических узлов, селезенки, тимуса, миндалин, их гипотрофию, гипертрофию надпочечников, кровоизлияния на слизистых оболочках, в паренхиматозных органах.

При остром течении радиационно-пастереллезной инфекции наблюдали резкую гиперимию слизистых оболочек, местами – кровоизлияния. Подкожные сосуды были переполнены кровью, обнаруживались отеки в области головы и груди, на месте отека подкожная и мышечная соединительная ткани были пропитаны желтоватым или желтовато-красным экссудатом. В грудной и

брюшной полости находили серозный и серозно-геморрагический выпот. Под серозными покровами паренхиматозных органов брюшной и грудной полостей обнаруживали точечные, пятнистые и полосчатые геморрагии. Обнаруживали характерные изменения в легких. Они были гиперемированы и отечны, в них отмечалась крупозная пневмония с хорошо выраженными темно-красными очагами гепатизации, а нередко и некрозами. Наблюдали также гастроэнтероколит.

Результаты динамических наблюдений за облученными (1-я группа), зараженными пастереллами (2-я группа) и облученными и зараженными пастереллами (3-я группа) кроликами показали, что течение ОЛБ, пастереллеза и радиационного поражения организма на фоне пастереллезной инфекции имели существенные различия в зависимости от вида воздействия патологических агентов. Та же закономерность прослеживается в результатах гематологических показателей крови, представленных в табл. 2.

Из данных таблицы видно, что острая лучевая болезнь у облученных в ЛД_{50/30} кроликов вначале протекала без ярко выраженных клинических признаков. Скрытый период длился 10 сут. В период со 2 по 5 сут в периферической крови регистрировали выраженную лимфо- и лейкопению, показатели которых наиболее выраженными были на 10 сут: количество лимфоцитов – $35,44 \pm 0,61\%$ ($p < 0,001$) против $49,14 \pm 1,52\%$ у контроля, лейкоцитов – $5,93 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$) против $9,10 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ у контроля (табл. 2). Разгар лучевой болезни начинался постепенно. В этот период наблюдали частичный отказ от корма, гиперемию и болезненность кожных покровов, анемию видимых слизистых оболочек, иногда с кровоизлияниями. У отдельных животных периодически отмечали диарею с незначительной примесью слизи в кале. Отмечали резко выраженную лейкопению. Указанные поражения системы крови, пищеварительного и респираторного тракта у отдельных живот-

ных прогрессировали, часть облученных (2 кролика из 5 облученных) погибала от ОЛБ на 23 и на 25 сут после облучения.

Течение пастереллезной инфекции животных 2-й группы, зараженных *P. multocida* в дозе ЛД_{50/14}, проходило в подострой форме и характеризовалось более медленным развитием признаков фибринозной пневмонии. Как показано в табл. 2, с первых дней после появления клинических признаков болезни в крови кроликов происходило значительное увеличение общего числа лейкоцитов. С десятого дня количество лейкоцитов начинало быстро снижаться, достигнув минимальных значений на 28 сут после заражения. Процентное содержание лимфоцитов в первый день после появления клинических признаков пастереллеза резко увеличивалось, оставаясь на этом уровне в течение всего опыта, в то время как число нейтрофилов в первый день снизилось и оставалось на этом уровне до 28 сут болезни. Количество моноцитов также увеличилось в первый день заболевания, оставалось на высоком уровне, на всем протяжении опыта.

Появлялась болезненность грудной клетки при пальпации, тип дыхания – брюшной. Болезнь сопровождалась сильным болезненным кашлем, серозным или слизистым истечением из носа, часто с примесью крови, нередко конъюнктивитом, кровоизлияниями на коже, явлениями диспепсии (запор или понос). Температура тела – в пределах до $41-41,5^\circ\text{C}$. При нарастающих признаках сердечной слабости и затруднениями дыхания часть животных (3 из 5) погибала через 26–28 сут.

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших животных обнаруживали фибринозную пневмонию, гепатизацию и мраморность легочной ткани, катаральный гастроэнтероколит.

Течение острой лучевой болезни и пастереллезной инфекции у кроликов, облученных в дозе 8,0 Гр и зараженных возбудителем пастереллеза в дозе $4,5 \times 10^3$ м.к./кг проходило в острой грудной форме. При этом состоя-

Таблица 2

Гематологические показатели крови кроликов при радиационно-пастереллезном поражении

Hematological indices of blood of rabbits in radiation-pasteurellosis lesions

Срок исследования, сут	Группа опыта	Гемоглобин, г/л	Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гематокрит, %
3	1	$112,0 \pm 1,32$	$6,27 \pm 0,52$	$7,84 \pm 0,41$	$50,45 \pm 0,13^{***}$	$48,83 \pm 4,25$	$2,84 \pm 0,18$	$36,71 \pm 2,23$
	2	$81,74 \pm 0,18^{***}$	$3,68 \pm 0,57^*$	$10,02 \pm 0,49$	$32,32 \pm 0,71^{***}$	$57,30 \pm 2,27^{**}$	$7,59 \pm 0,28$	$25,64 \pm 0,67^{***}$
	3	$81,17 \pm 0,19^{***}$	$3,51 \pm 0,34^{**}$	$6,93 \pm 0,31$	$57,75 \pm 0,24^{***}$	$34,03 \pm 1,70$	$3,24 \pm 0,46$	$25,61 \pm 1,52^{***}$
	4	$110,0 \pm 1,82$	$6,34 \pm 0,61$	$8,12 \pm 0,78$	$47,25 \pm 0,13$	$44,43 \pm 2,12$	$5,14 \pm 1,14$	$39,75 \pm 1,13$
7	1	$108,3 \pm 1,94$	$5,58 \pm 0,67$	$5,96 \pm 0,15$	$55,73 \pm 0,12^{***}$	$44,66 \pm 2,71$	$5,93 \pm 0,24$	$36,84 \pm 1,43$
	2	$85,13 \pm 0,74^{***}$	$4,18 \pm 0,73$	$9,48 \pm 0,55$	$32,09 \pm 0,63^{***}$	$56,43 \pm 1,97^*$	$7,43 \pm 0,26$	$28,14 \pm 1,15^{***}$
	3	$80,12 \pm 0,14^{***}$	$3,14 \pm 0,28^{**}$	$5,12 \pm 0,18^*$	$49,13 \pm 0,24^{***}$	$37,46 \pm 4,23^*$	$5,83 \pm 0,71$	$24,44 \pm 0,41^{***}$
	4	$110,0 \pm 1,51$	$6,12 \pm 0,71$	$8,08 \pm 1,10$	$47,43 \pm 0,12$	$50,06 \pm 1,38$	$5,63 \pm 1,18$	$40,14 \pm 1,52$
10	1	$96,80 \pm 1,11^{***}$	$5,41 \pm 0,11^{**}$	$5,93 \pm 0,26^{***}$	$68,30 \pm 0,10^{***}$	$35,44 \pm 0,61^{***}$	$5,11 \pm 0,94$	$36,40 \pm 1,82$
	2	$93,56 \pm 0,24^{***}$	$4,29 \pm 0,31^{***}$	$8,65 \pm 0,15^*$	$31,86 \pm 1,28^{***}$	$54,60 \pm 2,98$	$7,02 \pm 0,31$	$29,93 \pm 1,68^{***}$
	3	$70,47 \pm 0,68^{***}$	$3,04 \pm 0,12^{***}$	$4,95 \pm 0,21^{***}$	$30,12 \pm 0,73^{***}$	$29,24 \pm 1,12^{***}$	$3,21 \pm 0,13^*$	$22,80 \pm 1,62^{***}$
	4	$109,0 \pm 1,13$	$6,21 \pm 0,12$	$9,10 \pm 0,12$	$47,40 \pm 0,18$	$49,14 \pm 1,52$	$5,71 \pm 1,02$	$41,10 \pm 1,60$
21	1	$91,4 \pm 1,18^{***}$	$4,71 \pm 1,35$	$5,38 \pm 0,22$	$50,54 \pm 0,12^{***}$	$39,17 \pm 2,21^{**}$	$5,33 \pm 1,54$	$38,70 \pm 0,43^{**}$
	2	$89,64 \pm 0,41^{***}$	$4,73 \pm 0,62$	$7,69 \pm 0,41$	$30,31 \pm 1,55^{***}$	$59,50 \pm 2,11^{**}$	$7,89 \pm 0,36$	$29,61 \pm 0,97^{***}$
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	$111,0 \pm 1,02$	$6,18 \pm 1,01$	$8,12 \pm 1,30$	$47,48 \pm 0,17$	$49,07 \pm 1,91$	$5,34 \pm 1,52$	$43,10 \pm 0,74$
28	1	$98,6 \pm 1,16^{***}$	$4,94 \pm 1,04$	$5,43 \pm 0,28^{**}$	$49,12 \pm 0,18^{***}$	$41,72 \pm 1,62$	$3,02 \pm 0,31$	$37,08 \pm 0,64^{**}$
	2	$86,44 \pm 0,36^{***}$	$5,56 \pm 0,19$	$4,15 \pm 0,17^{***}$	$34,79 \pm 1,54^{***}$	$55,28 \pm 2,24^*$	$7,46 \pm 0,82$	$27,78 \pm 0,85^{***}$
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	$110,0 \pm 1,34$	$6,08 \pm 0,56$	$8,17 \pm 0,73$	$47,52 \pm 0,15$	$44,12 \pm 2,93$	$5,12 \pm 1,12$	$40,78 \pm 0,48$

Примечание: данные представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ средняя квадратическая погрешность ($M \pm m$). Статистически значимое различие по отношению к контрольной группе при $\times - p < 0,05$, $\times \times - p < 0,01$, $\times \times \times - p < 0,001$ по критерию Стьюдента

ние животных было угнетенное, наблюдалась адинамия, животные больше лежали, поднимались неохотно, пульс учащенный, слизистые оболочки глаз желтоватого цвета, слизистые оболочки носа, ротовой полости красноватые, сухие; отмечали отказ от корма, повышенную жажду, учащенное и затрудненное дыхание. Температура повышалось до 41–42 °С, в области глотки и шеи отмечали отеки из-за развития фарингита. Появлялась красновато-синюшная окраска кожи ушей. Иногда появлялся сильный кашель, запор, часто сменяющийся поносом с примесью крови или слизи. Вскоре после облучения в периферической крови устанавливали кратковременный лейкоцитоз со сдвигом влево, гиперсегментированные формы нейтрофилов. Уже через 1–1,5 ч после облучения и заражения лейкоцитоз сменялся прогрессирующей лейкопенией, в первую очередь, за счет лимфоцитов.

Острая лучевая болезнь на фоне пастереллезной инфекции протекала быстро, животные погибали на 2–13 сут (1 кролик на 2 сут, 2 на 3 сут, 2 на 4 сут и по 1 кролику на 5, 6, 11, 12, 13 сут) после начала заболевания при средней продолжительности жизни 6,3 сут.

При вскрытии трупов животных, павших от острого течения радиационно-пастереллезной патологии, обнаруживали отечность подкожной клетчатки в области глотки и межчелюстного пространства шеи, гиперемию и увеличение лимфатических узлов, многочисленные кровоизлияния на серозных и слизистых оболочках и в тканях паренхиматозных органов, серозный или серозно-фибринозный экссудат в грудной и брюшной полостях, отек легких.

В результате микроскопирования мазков крови и мазков-отпечатков из тканей паренхиматозных органов, окрашенных синькой Леффлера по Романовскому – Гимзе или по Граму, обнаруживали короткие, с закругленными концами овоидные биполярные палочки. В мазках, приготовленных из бульонных и агаровых культур и окрашенных по Граму, обнаруживали мелкие грамтрицательные коккоовоидные палочки-биполяры, характерные для пастерелл.

Для выделения чистых культур применяли дробный посев исследуемого материала на чашки Петри с обогащенным МПА (по 2–3 чашки на каждое исследование).

При изучении культурально-морфологических свойств микроорганизмов, выросших на простом аминокислотном сыровоточном и яичном МПА, обнаруживали колонии серовато-белого цвета, круглые, выпуклые, прозрачные с ровными краями, с диаметром 2–3 мм колонии, характерные для вида *P. multocida*. При первичном росте культуры также обнаруживали образование тонкого налета на поверхности среды, что характерно для вида *P. multocida*. На необогащенном МПА пастереллы росли в виде нежных мелких росинчатых колоний, слегка опалесцирующих в проходящем свете.

В МПБ в первые дни выращивания (24–48 ч) культура вызывала мягкое неравномерное помутнение среды. На 4–5-й дни на дне пробы обнаруживали характерный слизистый осадок, поднимающийся при ее встряхивании в виде неразвивающейся косички с полным просветлением бульона и образованием слизистого осадка.

Первоначальный рост посеянной пастереллезной культуры на среду 199 уже был отмечен после часового культивирования при 37 °С, который характеризовался в виде поверхностного белого кольца. В мазках, сделанных из этого кольца, после трехчасового культивирования было установлено наличие чистой культуры пастерелл. После 24-часового культивирования среда приобрела интенсивно красный цвет с осадком на дне пробирки.

Культуры, выделенные из патологического материала, идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и ферментативным свойствам. Установлено, что в мазках из места введения материала и органов павших животных обнаруживали неподвижные короткие, овальной формы, грамтрицательные биполярные бактерии. При изучении биохимической активности установлено, что выделенные изоляты из органов животных, зараженных пастереллами, обладали слабой биохимической активностью: они не разжижали желатин, молоко не свертывали на обычных средах с углеводами: на среде с сахарозой, декстрозой, галактозой и маннитом образовывали кислоту, на мартеновском бульоне образовывали индол, на бычьей желчи культуры не росли.

Результаты наблюдений за зараженными испытуемыми изолятами животных показали, что заболевание и гибель животных наступали в разные сроки после заражения, которые зависели от дозы заражения и происхождения изолята, то есть вида материала (органа), из которого был получен изолят.

Результаты определения вирулентности изолятов, выделенных из органов и тканей, подвергнутых комбинированному воздействию кроликов, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Вирулентность изолятов пастерелл, выделенных из органов и тканей кроликов при радиационно-пастереллезном поражении
Virulence of Pasteurella isolates isolated from organs and tissues of rabbits in radiation-pasteurellosis lesions

№ п/п	Изолят, выделенный из органов кроликов при радиационно-пастереллезном поражении	Время гибели после заражения, час	ЛД _{50/14} [*] м.к./кг
1	<i>P.m.</i> «К» – <i>P. multocida</i> , выделенная из периферической крови	120	4,9×10 ³
2	<i>P.m.</i> «Л» – субкультура выделена из легких	72	2,1×10 ³
3	<i>P.m.</i> «ПЧ» – субкультура выделена из печени	135	5,3×10 ³
4	<i>P.m.</i> «ПО» – субкультура выделена из почек	130	5,1×10 ³
5	<i>P.m.</i> «С» – субкультура выделена из селезенки	72	2,5×10 ³
6	<i>P.m.</i> «ЛУ» – субкультура выделенная из лимфатического узла	72	1,9×10 ³
7	Исходная культура <i>P. multocida</i> «ПП»	120	4,5×10 ³

Из данных табл. 3 видно, что, пребывая (персистируя) в организме животных, подвергнутом радиационно-пастереллезному воздействию, пастереллы претерпевают существенные изменения основного биологического свойства – вирулентности, которая, в зависимости от органа персистенции, расщепляется на высоковирулентные и слабовирулентные варианты микроба.

Так, изоляты, выделенные из легких, селезенки и лимфатических узлов, оказались значительно более вирулентными по сравнению с исходной культурой: ЛД_{50/14} изолята из легких (*P.m.* «Л») превышала таковую исходной культуры в 2,14 раза, из селезенки – в 1,80 раз, из лимфатических узлов – в 2,37 раза, составляя ЛД_{50/14} = 2,1×10³ м.к./кг, 2,5×10³ м.к./кг и 1,9×10³ м.к./кг, соответственно.

Одновременно с повышением вирулентности исходной культуры, последняя, персистируя в легких, печени пораженного ионизирующей радиацией и возбудителем пастереллеза организма, подвергалась расщеплению основного биологического свойства – вирулентности. Культуры, выделенные из печени и почек, оказались

слабовирулентными, вызывая гибель животных за 130 и 135 часов при введении биопробным животным $5,1 \times 10^3$ (5100 м.к./кг) и $5,3 \times 10^3$ (5300 м.к./кг) против $4,5 \times 10^3$ м.к./кг у исходной культуры, которая вызывала гибель биопробных животных за 120 ч.

Выводы

Таким образом, облучение кроликов в дозе 8,0 Гр (ЛД_{50/30}), произведенное до заражения пастереллами в дозе ЛД_{50/14} ($4,5 \times 10^3$ м.к./кг), отягощает течение пастереллезного процесса, способствует его генерализации и ускоряет гибель животных. Радиационно-пастереллезная инфекция протекала быстро, и животные погибали на 2–13 сут после начала заболевания при средней продолжительности жизни 6,3 сут. При вскрытии трупов обнаруживали патологоанатомические признаки острого пастереллеза: отечность подкожной клетчатки, гнойно-катаральную бронхопневмонию, отек легких.

1. При бактериологическом исследовании патматериала из органов и тканей павших от радиационно-модифицированной пастереллезной инфекции животных были выделены культуры, характерные для пастерелл вида мультацида. Изучение их культурально-морфологических и биологических свойств показало, что пребывание исходного тест-штамма – *P. multocida* «ПП» в облученном организме вызывало диссоциацию (расщепление признаков) исходной культуры на высоковирулентные и слабовирулентные варианты.

2. Степень вирулентности выделенных из пораженного гамма-излучением организма субвариантов – изолятов возбудителя пастереллеза имела органный и тканевую зависимость: изоляты, выделенные из легких, селезенки и лимфатических узлов кроликов, больных пастереллезом, осложненным лучевой болезнью, имели более высокую вирулентность по сравнению с таковой изолятов, выделенных из почек, крови и печени животных при радиационно-пастереллезном поражении. Индукция повышения вирулентности пастерелл в легких и лимфатических органах (селезенки, лимфатических узлов) на фоне острой лучевой болезни связана, по-видимому, с тем, что наиболее радиопоражаемыми органами при лучевой болезни являются лимфоидные органы и костный мозг, а при пастереллезе – легкие.
3. В результате депрессии защитных реакций организма и активации метаболизма пастерелл под влиянием облучения течение пастереллезной инфекции приобретало генерализованный характер и быстро приводило животных к гибели. При этом течение инфекции носило острый характер, что связано с изменением биологии возбудителя – повышением вирулентности под действием ионизирующих излучений на микроорганизм.

Благодарность

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baird E., Reid C., Cancio L.C., Gurney J.M., Burmeister D.M. A Case Study Demonstrating Tolerance of the Gut to Large Volumes of Enteral Fluids in Burn Shock. *Int. J. Burns. Trauma*. 2021;11:3:202–206. DOI: 10.1002/14651858.CD007715.pub2.
2. Cannon G., Kiang J.G. An Overview of the Impact of Radiation on Ecology: Wildlife Population. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;1–9. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793021.
3. Burmeister D.M., Johnson T.R., Lai Z., Scroggins S., DeRosa M., Jonas R.B., Zhu C., Scherer E., Stewart R.M., Schwacha M.G., Jenkins D.H., Eastridge B.J., Nicholson S.E. The Gut Microbiome Distinguishes Mortality in Trauma Patients Upon Admission to the Emergency Department. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020;88:5:579–587. DOI:10.1097/TA.0000000000002612.
4. Jones C.B., Davis C.M., Sfanos K.S. The Potential Effects of Radiation on the Gut-Brain Axis. *Radiat. Res.* 2020;193:3:209–222. DOI: 10.1667/RR15493.1.
5. Kalkeri R., Walters K., Pol W.V.D., McFarland B.C., Fisher N., Koide F., Morrow C.D., Singh V.K. Changes in the Gut Microbiome Community of Nonhuman Primate Following Radiation Injury. *BMC Microbiome*. 2021;21:1:93. DOI: 10.1186/s12866-021-02146-w.
6. Kiang J.G., Smith J.T., Cannon G., Anderson M.N., Ho C., Zhai M., Cui W., Xiao M. Ghrelin, a Novel Therapy, Corrects Cytokine and NF- κ B-AKT-MAPK Network and Mitigates Intestinal Injury Induced by Combined Radiation and Skin-Wound Trauma. *Cell. Biosci.* 2020;10:63. DOI: 10.1186/s13578-020-00425-z.
7. Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Рыжкин С.А. Способ лечения радиационно-термических ожогов // Радиация и риск. 2023. Т.32, № 1. С 108–117. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-1-108-117. (Gaynutdinov T.R., Vagin K.N., Ryzhkin S.A. Method of Treatment of Radiation-Thermal Burns. *Radiation and Risk*. 2023;32;1:108–117. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-1-108-117 (In Russ.).
8. DiCarlo A.L., Bandremer A.C., Hollingsworth B. A., Kasim S., Laniyonu A., Todd N.F., Wang S.J., Wertheimer E.R., Rios, C.I. Cutaneous Radiation Injuries: Models, Assessment and Treatments. *Radiation Research*. 2020;194:3:315–344. DOI: 10.1667/RADE-20-00120.1.
9. Körmöndi S., Terhes G., Pál Z., Varga E., Harmati M., Buzás K., Urbán E. Human Pasteurellosis Health Risk for Elderly Persons Living with Companion Animals. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25:2:229–235. DOI: 10.3201/eid2502.180641.
10. Peng Z., Wang X., Zhou R., Chen H., Wilson B.A., Wu B. Pasteurella Multocida: Genotypes and Genomics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*: MMBR. 2019;83;4:e00014-19. DOI: 10.1128/MMBR.00014-19.
11. Kannangara D.W., Pandya D., Patel P. Pasteurella Multocida Infections with Unusual Modes of Transmission from Animals to Humans: A Study of 79 Cases with 34 Nonbite Transmissions. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020;20;9:637–651. DOI: 10.1089/vbz.2019.2558.
12. Shome R., Deka R.P., Sahay S., Grace D., Lindahl J.F. Seroprevalence of Hemorrhagic Septicemia in Dairy Cows in Assam, India. *Infection Ecology and Epidemiology*. 2019;9:1:1604064. DOI: 10.1080/2008686.2019.1604064.
13. Davis C.M., Allen A.R., Bowles D.E. Consequences of Space Radiation on the Brain and Cardiovascular System. *J. Environ. Sci. Health C Toxicol. Carcinog.* 2021;39:2:180–218. DOI: 10.1080/26896583.2021.1891825.
14. Gorbunov N.V., Kiang J.G. Brain Damage and Patterns of Neurovascular Disorder after Ionizing Irradiation. Complications in Radiotherapy and Radiation Combined Injury. *Radiat. Res.* 2021;196:1:1–16. DOI: 10.1667/RADE-20-00147.1.
15. Wang Z., Wang Q., Wang X., Zhu L., Chen J., Zhang B., Chen Y., Yuan Z. Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Development and Progression of Radiation Enteritis During Pelvic Radiotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23;5:3747–3756. DOI: 10.1111/jcmm.14289.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФГБНУ «ФЦТР-ВНИИВ» для выполнения научно-исследовательской работы, государственная регистрация № 01200202604.

Участие авторов. Т.Р. Гайнутдинов – проведен литературный обзор по теме статьи, выполнена экспериментальная часть работы, обработан полученный материал, отредактирован текст, подготовлена рукопись. К.Н. Вагин – оказана консультативная помощь по выполнению исследований. С.А. Рыжкин – научное руководство. Ф.Х. Калимуллин – содействие и выполнение экспериментальной части работы. С.Е. Охрименко – оказана консультативная помощь в выполнении экспериментальной части работы.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The work was carried out at the expense of the funds of the subsidy allocated by the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Center for toxicological, radiation and biological safety» for the performance of research work, state registration No. 01200202604.

Contribution. T.R. Gaynutdinov – a literary review on the topic of the article was conducted, the experimental part of the work was performed, the received material was processed, the text was edited, the manuscript was prepared. K.N. Vagin – advisory assistance was provided on the implementation of research. S.A. Ryzhkin – scientific guidance. F.H. Kalimullin – assistance and execution of the experimental part of the work. S.E. Okhrimenko – provided advisory assistance in the implementation of the experimental part of the work.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

Ю.М. Розенберг, В.В. Максимов, Д.В. Кузьмин, С.В. Леонов

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МИТОХОНДРИЙ НА РАДИОРЕЗИСТЕТНОСТЬ ОПУХОЛЕЙ

Институт биофизики будущего, Московская область, Долгопрудный

Контактное лицо: С.В. Леонов, e-mail: leonov.sv@mipt.ru

РЕФЕРАТ

Радиотерапия остается одним из основных методов лечения раковых заболеваний. При этом формирование радиорезистентности раковых клеток к ионизирующему излучению ведет к потере эффективности терапии. Токсичность радиотерапии определяется митохондриями, и использование митохондрий или их компонентов в комбинации с химио- радио- и иммунотерапией может увеличить эффективность лечения. В этом обзоре мы рассмотрели новые экспериментальные методы использования митохондрий в терапии рака. Данные литературы свидетельствуют, что хотя физиологический транспорт митохондрий способствует канцерогенезу и резистентности к химиотерапии, трансплантация экзогенных митохондрий наоборот индуцирует радиочувствительность и ингибирует рост опухолей в мышиных моделях рака. Следовательно, ингибирование эндогенного переноса раковых митохондрий или разработка методов доставки экзогенных митохондрий являются многообещающим направлением разработки противораковых лекарств.

Ключевые слова: радиорезистентность, рак, перенос митохондрий, трансплантация митохондрий

Для цитирования: Розенберг Ю.М., Максимов В.В., Кузьмин Д.В., Леонов С.В. Механизмы влияния митохондрий на радиорезистентность опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 12–17. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-12-17

J.M. Rozenberg, V.V. Maximov, D.V. Kuzmin, S.V. Leonov

Mechanisms of Mitochondrial Influence on Tumor Radioresistivity

Institute of Biophysics of the Future, Moscow Region, Dolgoprudny, Russia

Contact person: S.V. Leonov, e-mail: leonov.sv@mipt.ru

ABSTRACT

Radiotherapy remains one of the main methods of cancer treatment. At the same time, the formation of radioresistance (RR) of cancer cells to ionizing radiation leads to a loss of therapy effectiveness. The toxicity of radiotherapy is determined by mitochondria, and the use of mitochondria or their components in combination with chemo-radio and immunotherapy can increase the effectiveness of treatment. In this review, we have reviewed new, experimental methods for using mitochondria in cancer therapy. Literature data indicate that although the physiological transport of mitochondria promotes carcinogenesis and resistance to chemotherapy, transplantation of exogenous mitochondria, on the contrary, induces radiosensitivity and inhibits tumor growth in mouse models of cancer. Therefore, inhibition of endogenous transfer of cancer mitochondria or the development of methods for the delivery of exogenous mitochondria is a promising area for the development of anti-cancer drugs.

Keywords: radioresistance, cancer, mitochondrial transfer, mitochondrial transplantation

For citation: Rozenberg JM, Maximov VV, Kuzmin DV, Leonov SV. Mechanisms of Mitochondrial Influence on Tumor Radioresistivity. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):12–17. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-12-17

Introduction

Mitochondria play a pivotal role in all aspects of cancer. Classically, the primary mitochondria function is ATP generation through the Krebs cycle followed by the oxidative phosphorylation (OXPHOS). The mitochondria are sites of biosynthetic pathways, required for proliferation [1,2] and whose dysregulation contributes to cancer [3–5]. This can be exemplified by mutations of the Isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) gene, which cause synthesis of D-2-HG that inhibits activity of anti oxidative and gene regulation pathways and is a driver mutation in multiple cancers [6, 7]. Multiple mitochondrial proteins protect cells from damage, exemplified by the GLS2, synthesizing D-glutamate which is subsequently used for production of the major antioxidant glutathione or the Mn-SOD2 reducing superoxide to H₂O₂ [8].

Remarkably, mitochondria can be exchanged between cells (so-called horizontal transfer) by either intercellular tunneling nanotubes [9–12], or via large extracellular vesicles (EV) [13–15] or through the gap junctions [16].

The body of the literature suggests that consequences of such transfer promote cell survival and improve cardiomyocyte viability [14], survival of virus infected cells [17], tissue regeneration [18, 19] and acute myeloid leukemia cell resistance to apoptosis [20].

In addition, mitochondria are major players in regulating cell apoptosis mediated by the DNA damage, reviewed in [21]. Classically, activation of signaling cascades by the DNA damage triggers ATM activation leading to transcriptional activation of pro-apoptotic genes reviewed in [21], BAX protein oligomerization and pore formation in the mi-

tochondrial membrane [22], followed by cytochrome C release to the cytoplasm and caspase activation [23, 24]. The Bax-mediated release of the cytochrome C is inhibited by the Bcl-2 protein family (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, Bcl-w, A1, Bcl-L10, Bcl-G and Bcl-Rambo). In turn, the Bcl-2 anti-apoptotic functions are inhibited by the BH3-only family of proteins (Noxa, Puma, Bid, Bad, Bim, Bik, Hrk and Bmf) [25]. These processes are tightly regulated and gamma irradiation can induce apoptosis in a cell dependent manner. For example, in the lung cancer cell line, radiation induced apoptosis in the majority of cells but not in the stem cell enriched side population [26].

In addition, mitochondria induce immune response to radiation damage by releasing damaged mitochondrial DNA and RNA to the cytoplasm [27–29].

Thus, mitochondria has a dual role in cell physiology promoting cell survival or apoptosis.

Indeed, it has been observed in multiple cancer models that transplantation of mitochondria inhibits proliferation [30–33] and induces radiosensitivity [34].

Currently, drug targeting of mitochondrial proteins involved in the regulation of apoptosis has led to successful development of drugs for cancer treatment, such as BCL-2 inhibitor venetoclax [35–37]. However, the mechanisms by which exogenous mitochondria can either induce death or promote survival are currently unknown and therefore development of cancer treatment approaches using mitochondrial transport is in its infancy.

In this mini-review, we briefly discuss the mitochondrial mechanisms of radioresistance and then focus on cancer radiosensitization by the mitochondrial transport.

Accumulating data suggest that mitochondrial transplantations can induce tumor cell radiosensitization. Research focused on the better understanding of underlying mechanisms is an exciting field leading to improved treatment of cancer.

Mitochondria in cancer radioresistance

Mitochondria modulate radioresistance by regulating cell proliferation and apoptosis

Mitochondria are essential for cancer cell proliferation and radioresistance (RR). It is possible to generate cells without mitochondria, although these cells will not form tumors *in vivo* until they acquire the mitochondria from the surrounding host cells [1]. Moreover, ATP production was dispensable whereas pyrimidine biosynthesis was required for tumor occurrences [1]. Accordingly, a recent study has found that even though radioresistant cells have higher oxidative metabolism, the OXPHOS itself is not responsible for the radioresistance. [2]. Moreover, resistant cells have the same ATP production, ROS, DNA damage and ATM activity as control cells [2]. What was the exact mechanism of radioresistance was not clear, except radioresistant cells have about 1.5 higher mitochondria counts.

Notably, it was shown that across different organisms, including bacteria, fungi or human cells, RR is extremely strongly associated with complexes of Mn²⁺ with small metabolites (such as orthophosphates or organic compounds) but not with big chelating agents or proteins [38, 39]. These small Mn²⁺ complexes largely determine O₂[•] – scavenging capacity after irradiation and their role is largely in protecting proteins [40].

Taking in the account that significant fraction of Mn is accumulated in the mitochondria [41, 42] and reference therein, it is possible to speculate that the increase of RR can be partially attributed to the increase of the low molecular weight Mn²⁺ complexes within mitochondria. However,

despite of the fact that this mechanism is well demonstrated in bacteria [38,43], the eukaryotic cells are much more sensitive to irradiation and the data quantifying this mechanism in eukaryotes are just emerging [38, 39].

Multiple investigations describe mechanisms of mitochondria-regulated cell survival and radiation response. For example, Irradiation of breast, colon and glioblastoma cell lines with 5 Gy caused mitochondrial mTOR translocation. In breast cancer 4T1 cell mTOR translocation inhibited mitochondrial bound Hexokinase2 and repressed glycolysis at the same time inducing OXPHOS [44]. This was associated with G2/M cell cycle arrest at 24h post irradiation and increased mitochondrial ATP production. Inhibition of mTOR mitochondrial translocation by rapamycin completely inhibited these effects and caused 2x reduction of colony formation, suggesting that induction of mitochondrial metabolism by this mechanism is important for RR [44]. However, effects of rapamycin on the cell cycle and DNA damage were not examined.

Another possible mechanism is mediated by the mitochondrial damage upon irradiation and this damage can contribute either to the cell death or conversely, to the survival of radioresistant cells. An interesting study systematically evaluated kinetics of mitochondrial OXPHOS and glycolytic energy generation in multiple cancer cell lines (lung, colon, liver, brain, prostate, breast) in response to 3 Gy (and 2–8 Gy in selected experiments) doses of irradiation [45]. They observed that OXPHOS and glycolysis are decreased by two times or more within one hour after irradiation together with increase in DNA damage (maximum at 30 minutes after irradiation), which are caused by the oxidative effects of Fe³⁺ peaking at one hour after irradiation. Glycolysis was restored in six hours after irradiation while OXPHOS – in 24 hours after irradiation. Inhibition of glycolysis reduced oxygen consumption rate (OCR), ATP production and increased residual DNA damage while reducing survival of all tested cell lines after irradiation [45]. In turn, inhibition of the mitochondria only increased DNA damage in six hours after irradiation. The loss of p53 in HCT116 cells reduced respiration recovery and recovery of DNA damage in 24 hours after irradiation. These data suggest that glycolysis is the primary fuel source for the DNA repair during mitochondrial shutdown after irradiation.

Accordingly, mitochondria membrane potential decreased in the irradiated human liver cancer HepG2 cells, leading to damage of mitochondrial DNA, apoptosis and decreased cell proliferation. This effect was inhibited by pharmacological pre-inactivation of NADPH or application of mitochondria targeted antioxidant MitoQ [46]. In addition, depletion of mitochondria by incubation with low concentrations of ethidium bromide inhibited DNA damage however cell colony formation was decreased. Thus, protection of mitochondria improved cell survival and mitochondria promoted RR [46].

In contrast, in MiaPaCa pancreatic cancer cells, mitochondrial depletion increased RR and colony formation (and lower proliferation rate without irradiation) with unclear mechanisms, although higher G2/M transition proteins were reported after irradiation in cells without mitochondria [47].

Accordingly to the above report, mitochondria depletion in H1299 lung cancer cells promote RR accompanied by activation of the NF-κB/PI3K/AKT2/mTOR pathway, however, direct effects of pathway inhibition on apoptosis or RR were not examined [48].

To summarize, the effects of mitochondria on RR and growth are cancer cell line specific. In liver HepG2, breast cancer MCF-7, colon cancer HCT116 and glioblastoma U87

(all p53 wt) mitochondria promote RR whereas in H1299 and MiaPaCa (both are p53 null) cancers mitochondria inhibit RR.

Mitochondria induce immune reaction to radiation

Mitochondrial content, especially IR-damaged or IR-oxidized components, can act as damage-associated molecular patterns (DAMPs), activating an inflammatory response upon release in the cytosol or from the cells [49].

Specifically, apoptotic cells release mitochondria that are highly inflammatory in terms of recruiting macrophages and neutrophils [50]. It was demonstrated that mitochondria specific lipid cardiolipin acts as a main mtDAMP molecule [50].

The mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) is an innate antiviral immune signaling molecule, which is overexpressed in multiple cancers and which depletion reduces cancer cell proliferation, inflammasome expression and activation [51]. This molecule is involved in radiation response via its oligomerization mediated by radiation-induced ROS [52]. MAVS participates in radiation induced IFN- β and IFN-stimulated gene expression. MAVS complexes promote the nuclear translocation of the NF- κ B and IRF3/7 transcription factors and thereby elicit the innate antiviral response [52].

Moreover, mitochondria regulate innate immunity in response to irradiation by releasing of the damaged mitochondrial DNA and RNA to cytoplasm, causing the induction of type-I interferon response by RIG-I–MAVS pathways synergising with cGAS/STING response and DNA-DSBs [27–29].

It would be important to further understand how mitochondria regulates macrophage polarization and T-cell differentiation in response to radiation in cancer microenvironment.

Mitochondria transfer and transplantation in cancer

Effects of mitochondria transfer on cancer cell survival

Intriguingly, mitochondria can be exchanged between cells by either intercellular tunneling nanotubes (TNT) [9–12], via large extracellular vesicles (EV) [13–15] or by the gap junctions [16, 53].

Mitochondrial transfer promotes cell survival including cardiomyocytes [14], virus infected cells [17], promotes brain regeneration after chemotherapy [19] or after cardiac arrest [54], repair injured glomerular endothelial cells [55] or promote bone formation [56].

In the cases of cancer cells, mitochondrial transfer increases apoptosis resistance of the acute myeloid leukemia cells [20, 57] and confers glioblastoma resistance to TMZ [58, 59]. The mitochondrial transfer between astrocytes and GBM cells promotes self renewal and proliferative properties of GBM and depends on actin and GAP43 [60].

Apparently, mitochondrial transfer occurs when recipient cells have deficiency in the mitochondrial functions [61–64].

Typically, the source of the mitochondria are stromal cells such as endothelial cells, MSCs or pericytes [65], which are capable of migrating to cancer sites [59], generating a huge amount of EV that contain mitochondria [13–15] and which EV have cancer homing ability itself [66, 67].

Importantly, mitochondrial transfer from the MSCs to macrophages induced certain M2 markers and repressed pro inflammatory cytokine production including TNF- α , protecting lungs from the LPS induced injury [13, 68].

Accordingly, in the lung fibrosis model, mitochondrial biogenesis in MSC was enhanced by the combination of iron nanoparticles and pioglitazone leading to enhanced mitochondrial transfer and effective therapy of pulmonary fibrosis [69].

In addition to the effects on the innate immune system, MSC mitochondria transfer transdifferentiates Th17 cells towards Treg phenotype [70].

All together, effects on immune cells by the mitochondria transfer resemble a pro-cancerogenic microenvironment, however direct experiments are needed. Moreover, inhibition of mitochondrial transfer or effects of such transfer might be beneficial for cancer treatment [59].

So far, we have found only one paper describing the effect of radiation of the TNT mitochondrial transport from GBMs stem-like cells from a single patient in which TNT formation was mitochondria transfer was accessed after irradiation in 3-D structures with mixed results [71].

Effects of mitochondria transplantation on cancer cell survival and radioresistance

Mitochondria transfer promotes cancer development and RR. In contrast, exogenous mitochondria transplantation can suppress cancerogenesis and promote radioresistance.

Specifically, it has been observed in multiple cancer models that transplantation of mitochondria inhibits proliferation [30–33] and induces radiosensitivity [34].

In the pioneering work of Chao Sun isolated mitochondria from human astrocytes retained its membrane potential and was endocytosed into glioma U87 cells [34]. Transferred mitochondria enhanced TCA pathway and aerobic respiration but also attenuated glycolysis and decreased proliferation of cells, xenograft tumors and increased apoptosis. The radiosensitivity of cells and xenografts was also increased [34]. This is in agreement with a report that glycolysis plays a pivotal role in radioresistance [45]. In addition, this prompts the hypothesis that depletion of endogenous mitochondria is not equal to repletion by exogenous mitochondria in terms of evaluating mitochondrial effects on RR.

Accordingly, mitochondria freshly isolated from mice livers retained membrane potential and were consumed by H22 cells and promoted apoptosis annexin staining [31]. The growth of hepatocellular carcinoma with exogenous mitochondria was half as much as control and more apoptotic cells were detected in the tumors. Consistently, more Bap and activated caspases and less p-Bad were detected in the tumor. Notably, hexokinase activity and lactate dehydrogenase activity among other glycolytic enzymes were lower in tumor tissue with mitochondria again pointing at reduction of glycolysis function [31].

The same group studied the effect of mitochondria transplantation on the malignant melanoma [32]. Accordingly, mitochondria transfer to the cell inhibited ATP, lactate and pyruvate production and cell proliferation while increasing apoptosis stain. In comparison to control, female mitochondria was more effective than the male one. Accordingly, the growth of subcutaneous melanoma was substantially reduced and corresponding reduction of glycolytic enzymes induction of apoptosis related protein and autophagy were detected in tumors with female mitochondria being much more effective than male [32].

Consistent with in vitro observation indicating that the absence of mitochondria might promote cancer growth and radioresistance, in vivo, in breast cancer, histological evaluation of electron microscopy images revealed that in the majority of cases (59 %) the mitochondria was absent and this correlated with the more anaplastic phenotype, while cells were more differentiated when mitochondria appeared normal [72].

Accordingly, mitochondrial transport into MCF-7 breast cancer cells induced apoptosis and drug sensitivity [33]. The further investigation revealed that mitochondria conjugated

with internalizing peptide induced necrosis in the model of triple negative breast cancer [73, 74].

Conclusions

Our analysis of the published data highlights two somewhat contradictory sets of results.

First – cell mitochondria or mitochondria acquired from the intercellular transfer promote cell survival and induced chemo or radioresistance in the majority of cases.

Second – in a few cases, cell mitochondria or mitochondria acquired by mitochondria transplantation repressed cell survival, chemo or radioresistance.

It shall be noted that the cases associated with mitochondria induced cell death upon transplantation were associated with partial reversal of the Warburg effect [31, 32, 34, 75]. Considering that glycolysis is pivotal for the repair of the DNA damage and cell survival, it is possible that this effect is deterministic in the success of mitochondrial transplantation [45]. One exception is the mTOR mediated repression of the HK2 in which increased lactate production was asso-

ciated with decreased radiosensitivity. However, in this case the quantity of mitochondria was at physiological level and *in vivo* effects were not observed.

The results of mitochondrial transplantation inhibiting the cancer growth will need to be compared with other developing approaches and standard treatment [76].

The question of mitochondria delivery to tumors is yet to be addressed and one of the possible options is delivery by the MSCs, which have an ability to travel to tumor and metastatic sites, produce a large quantity of exosomes including those containing mitochondria and also can be loaded with nanoparticles with treatment modalities including radiosensitizers or drugs [67, 77].

In the majority of cases, physiological mechanisms of mitochondrial transfer are beneficial for normal or cancer cell survival and metastasis [78–80]. A few reports suggest that inhibiting the natural mitochondrial transfer [20, 78] or consequences of such transfer [59] represses tumor formation and we believe that deeper investigation of these mechanisms will lead to the development of anticancer drugs.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Bajzikova M., Kovarova J., Coelho A.R., Boukalova S., Oh S., Rohlenova, K., Svec D., Hubackova S., Endaya B., Judasova K., Beza-work-Geleta A., Kluckova K., Chatre L., Zabalova R., Novakova A., Vanova K., Ezrova Z., Maghazal G.J., Magalhaes Novais S., Olsinova M., Neuzil J. Reactivation of Dihydroorotate Dehydrogenase-Driven Pyrimidine Biosynthesis Restores Tumor Growth of Respiration-Deficient Cancer Cells. *Cell Metab.* 2019;29:399–416.e10. doi:10.1016/j.cmet.2018.10.014.
- Grasso D., Medeiros H.C.D., Zampieri L.X., Bol V., Danhier P., van Gisbergen M.W., Bouzin C., Brusa D., Grégoire V., Smeets H., Stassen A.P.M., Dubois L.J., Lambin P., Dutreix M., Sonveaux P. Fitter Mitochondria Are Associated with Radioresistance in Human Head and Neck SQD9 Cancer Cells. *Front. Pharmacol.* 2020;11:263. doi:10.3389/fphar.2020.00263.
- Shidara Y., Yamagata K., Kanamori T., Nakano K., Kwong J.Q., Manfredi G., Oda H., Ohta S. Positive Contribution of Pathogenic Mutations in the Mitochondrial Genome to the Promotion of Cancer by Prevention from Apoptosis. *Cancer Res.* 2005;65:1655–1663. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2012.
- Marquez J., Flores J., Kim A.H., Nyamaa B., Nguyen A.T.T., Park N., Han J. Rescue of TCA Cycle Dysfunction for Cancer Therapy. *J. Clin. Med.* 2019;8. doi:10.3390/jcm8122161.
- Missiroli S., Perrone M., Genovese I., Pinton P., Giorgi C. Cancer Metabolism and Mitochondria: Finding Novel Mechanisms to Fight Tumours. *EBioMedicine.* 2020;59:102943. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102943.
- Pirozzi C.J., Yan H. The Implications of IDH Mutations for Cancer Development and Therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18:645–661. doi:10.1038/s41571-021-00521-0.
- Han S., Liu Y., Cai S.J., Qian M., Ding J., Larion M., Gilbert M.R., Yang C. IDH Mutation in Glioma: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Br. J. Cancer* 2020;122:1580–1589. doi:10.1038/s41416-020-0814-x.
- Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini, M.G. Manganese Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase-1 Contribute to the Rise and Fall of Mitochondrial Reactive Oxygen Species which Drive Oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2017;1858:628–632. doi:10.1016/j.bbabi.2017.01.006.
- Wang X., Gerdes H.H. Transfer of Mitochondria Via Tunneling Nanotubes Rescues Apoptotic PC12 Cells. *Cell. Death Differ.* 2015;22:1181–1191. doi:10.1038/cdd.2014.211.
- Yang F., Zhang Y., Liu S., Xiao J., He Y., Shao Z., Zhang Y., Cai X., Xiong L. Tunneling Nanotube-Mediated Mitochondrial Transfer Rescues Nucleus Pulposus Cells from Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:3613319. doi:10.1155/2022/3613319.
- Khattar K.E., Safi J., Rodriguez A.-M., Vignais M.-L. Intercellular Communication in the Brain Through Tunneling Nanotubes. *Cancers (Basel).* 2022;14. doi:10.3390/cancers14051207.
- Dong L.-F., Rohlena J., Zabalova R., Nahacka Z., Rodriguez A.-M., Berridge M.V., Neuzil J. Mitochondria on the Move: Horizontal Mitochondrial Transfer in Disease and Health. *J. Cell Biol.* 2023;222. doi:10.1083/jcb.202211044.
- Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpfennig A., McAuley D.F., O’Kane C.M., Krasnodembskaya A.D. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;196:1275–1286. doi:10.1164/rccm.201701-0170OC.
- O’Brien C.G., Ozen M.O., Ikeda G., Vaskova E., Jung J.H., Bayardo N., Santoso M.R., Shi L., Wahlquist C., Jiang Z., Jung Y., Zeng Y., Egan E., Sinclair R., Gee A., Witteles R., Mercola M., Svensson K.J., Demirci U., Yang P.C. Mitochondria-Rich Extracellular Vesicles Rescue Patient-Specific Cardiomyocytes from Doxorubicin Injury: Insights into the SENECA Trial. *JACC CardioOncol.* 2021;3:428–440. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.006.
- Liang W., Sagar S., Ravindran R., Najor R.H., Quiles J.M., Chi L., Diao R.Y., Woodall B.P., Leon L.J., Zumaya E., Duran J., Cauvi D.M., De Maio A., Adler E.D., Gustafsson Å.B. Mitochondria Are Secreted in Extracellular Vesicles when Lysosomal Function Is Impaired. *Nat. Commun.* 2023;14:5031. doi:10.1038/s41467-023-40680-5.
- Yang J., Liu L., Oda Y., Wada K., Ago M., Matsuda S., Hattori M., Goto T., Ishibashi S., Kawashima-Sonoyama Y., Matsuzaki Y., Taketani T. Extracellular Vesicles and Cx43-Gap Junction Channels Are the Main Routes for Mitochondrial Transfer from Ultra-Purified Mesenchymal Stem Cells, RECs. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24. doi:10.3390/ijms241210294.
- Guo R., Davis D., Fang Y. Intercellular Transfer of Mitochondria Rescues Virus-Induced Cell Death But Facilitates Cell-to-Cell Spreading of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Virology.* 2018;517:122–134. doi:10.1016/j.virol.2017.12.018.
- Liu D., Gao Y., Liu J., Huang Y., Yin J., Feng Y., Shi L., Meloni B.P., Zhang C., Zheng M., Gao J. Intercellular Mitochondrial Transfer as a Means of Tissue Revitalization. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6:65. doi:10.1038/s41392-020-00440-z.
- Alexander J.F., Seua A.V., Arroyo L.D., Ray P.R., Wangzhou A., Heiß-Lückemann L., Schedlowski M., Price T.J., Kavelaars A., Heijnen C.J. Nasal Administration of Mitochondria Reverses Chemotherapy-Induced Cognitive Deficits. *Theranostics.* 2021;11:3109–3130. doi:10.7150/thno.53474.
- Marlein C.R., Zaitseva L., Piddock R.E., Robinson S.D., Edwards D.R., Shafat M.S., Zhou Z., Lawes M., Bowles K.M., Rushworth S.A. NADPH Oxidase-2 Derived Superoxide Drives Mitochondrial Transfer from Bone Marrow Stromal Cells to Leukemic Blasts. *Blood.* 2017;130:1649–1660. doi:10.1182/blood-2017-03-772939.
- Rozenberg J.M., Zvereva S., Dalina A., Blatov I., Zubarev I., Lupov D., Bessmertnyi A., Romanishin A., Alsoulaiman L., Kumeiko V., Kagansky A., Melino G., Ganini C., Barlev N.A. The p53 Family Member p73 in the Regulation of Cell Stress Response. *Biol. Direct.* 2021;16:23. doi:10.1186/s13062-021-00307-5.
- Wei M.C., Zong W.X., Cheng E.H., Lindsten T., Panoutsakopoulou V., Ross A.J., Roth K.A., MacGregor G.R., Thompson C.B., Korsmeyer S.J. Proapoptotic BAX and BAK: a Requisite Gateway to Mitochondrial Dysfunction and Death. *Science.* 2001;292:727–730. doi:10.1126/science.1059108.
- Julien O., Wells J.A. Caspases and Their Substrates. *Cell. Death Differ.* 2017;24:1380–1389. doi:10.1038/cdd.2017.44.
- Cao X., Wen P., Fu Y., Gao Y., Qi X., Chen B., Tao Y., Wu L., Xu A., Lu H., Zhao G. Radiation Induces Apoptosis Primarily Through the Intrinsic Pathway in Mammalian Cells. *Cell. Signal.* 2019;62:109337. doi:10.1016/j.cellsig.2019.06.002.

25. Wang C., Youle R.J. The Role of Mitochondria in Apoptosis*. *Annu. Rev. Genet.* 2009;43:95–118. doi:10.1146/annurev-genet-102108-134850.
26. Xia P., Gou W., Wang J., Niu Z., Chen S., Takano Y., Zheng H. Distinct Radiosensitivity of Lung Carcinoma Stem-Like Side Population and Main Population Cells. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013;28:471–478. doi:10.1089/cbr.2012.1388.
27. Tigano M., Vargas D.C., Tremblay-Belzile S., Fu Y., Sfeir A. Nuclear Sensing of Breaks in Mitochondrial DNA Enhances Immune Surveillance. *Nature.* 2021;591:477–481. doi:10.1038/s41586-021-03269-w.
28. West A.P., Khoury-Hanold W., Staron M., Tal M.C., Pineda C.M., Lang S.M., Bestwick M., Duguay B.A., Raimundo N., MacDuff D.A., Kaech S.M., Smiley J.R., Means R.E., Iwasaki A., Shadel G.S. Mitochondrial DNA Stress Primes the Antiviral Innate Immune Response. *Nature.* 2015;520:553–557. doi:10.1038/nature14156.
29. Guan H., Zhang W., Xie D., Nie Y., Chen S., Sun X., Zhao H., Liu X., Wang H., Huang X., Bai C., Huang B., Zhou P., Gao S. Cytosolic Release of Mitochondrial DNA and Associated cGAS Signaling Mediates Radiation-Induced Hematopoietic Injury of Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24. doi:10.3390/ijms24044020.
30. Cruz-Gregorio A., Aranda-Rivera A.K., Amador-Martinez I., Maycotte P. Mitochondrial Transplantation Strategies in Multifaceted Induction of Cancer Cell Death. *Life Sci.* 2023;332:122098. doi:10.1016/j.lfs.2023.122098.
31. Zhou W., Zhao Z., Yu Z., Hou Y., Keerthiga R., Fu A. Mitochondrial Transplantation Therapy Inhibits the Proliferation of Malignant Hepatocellular Carcinoma and Its Mechanism. *Mitochondrion.* 2022;65:11–22. doi:10.1016/j.mito.2022.04.004.
32. Yu Z., Hou Y., Zhou W., Zhao Z., Liu Z., Fu A. The Effect of Mitochondrial Transplantation Therapy from Different Gender on Inhibiting Cell Proliferation of Malignant Melanoma. *Int. J. Biol. Sci.* 2021;17:2021–2033. doi:10.7150/ijbs.59581.
33. Chang J.-C., Chang H.-S., Wu Y.-C., Cheng W.-L., Lin T.-T., Chang H.-J., Kuo S.-J., Chen S.-T., Liu C.-S. Mitochondrial Transplantation Regulates Antitumor Activity, Chemoresistance and Mitochondrial Dynamics in Breast Cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38:30. doi:10.1186/s13046-019-1028-z.
34. Sun C., Liu X., Wang B., Wang Z., Liu Y., Di C., Si J., Li H., Wu Q., Xu D., Li J., Li G., Wang Y., Wang F., Zhang H. Endocytosis-Mediated Mitochondrial Transplantation: Transferring Normal Human Astrocytic Mitochondria into Glioma Cells Rescues Aerobic Respiration and Enhances Radiosensitivity. *Theranostics.* 2019;9:3595–3607. doi:10.7150/thno.33100.
35. Valko Z., Megyesfalvi Z., Schwendenwein A., Lang C., Paku S., Barany N., Ferencz B., Horvath-Rozsas A., Kovacs I., Schlegl E., Pozonec V., Boettiger K., Rezeli M., Marko-Varga G., Renyi-Vamos F., Hoda M.A., Klikovits T., Hoetzenecker K., Grusch M., Laszlo V., Schelch K. Dual Targeting of BCL-2 and MCL-1 in the Presence of BAX Breaks Venetoclax Resistance in Human Small Cell Lung Cancer. *Br. J. Cancer.* 2023;128:1850–1861. doi:10.1038/s41416-023-02219-9.
36. Lochmann T.L., Floros K.V., Naseri M., Powell K.M., Cook W., March R.J., Stein G.T., Greninger P., Maves Y.K., Saunders L.R., Dylla S.J., Costa C., Boikos S.A., Levenson J.D., Souers A.J., Krystal G.W., Harada H., Benes C.H., Faber A.C. Venetoclax Is Effective in Small-Cell Lung Cancers with High BCL-2 Expression. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:360–369. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1606.
37. Kapoor I., Bodo J., Hill B.T., Hsi E.D., Almasan A. Targeting BCL-2 in B-Cell Malignancies and Overcoming Therapeutic Resistance. *Cell. Death Dis.* 2020;11:941. doi:10.1038/s41419-020-03144-y.
38. Sharma A., Gaidamakova E.K., Grichenko O., Matrosova V.Y., Hoeke V., Klimenkova P., Conze I.H., Volpe R.P., Tkavc R., Gostinčar C., Gunde-Cimerman N., DiRuggiero J., Shuryak I., Ozarowski A., Hoffman B.M., Daly M.J. Across the Tree of Life, Radiation Resistance Is Governed by Antioxidant Mn²⁺, Gauged by Paramagnetic Resonance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E9253–E9260. doi:10.1073/pnas.1713608114.
39. Gaidamakova E.K., Sharma A., Matrosova V.Y., Grichenko O., Volpe R.P., Tkavc R., Conze I.H., Klimenkova P., Balygina I., Horne W.H., Gostinčar C., Chen X., Makarova K.S., Shuryak I., Srinivasan C., Jackson-Thompson B., Hoffman B.M., Daly M.J. Small-Molecule Mn Antioxidants in *Caenorhabditis elegans* and *Deinococcus radiodurans* Supplant MnSOD Enzymes during Aging and Irradiation. *MBio.* 2022:e0339421. doi:10.1128/mbio.03394-21.
40. Culotta V.C., Daly M.J. Manganese Complexes: Diverse Metabolic Routes to Oxidative Stress Resistance in Prokaryotes and Yeast. *Antioxid. Redox Signal.* 2013;19:933–944. doi:10.1089/ars.2012.5093.
41. Gunter T.E., Gavin C.E., Gunter K.K. The Case for Manganese Interaction with Mitochondria. *Neurotoxicology.* 2009;30:727–729. doi:10.1016/j.neuro.2009.05.003.
42. Rozenberg J.M., Kamynina M., Sorokin M., Zolotovskaia M., Koroleva E., Kremenchutkaya K., Gudkov A., Buzdin A., Borisov N. The Role of the Metabolism of Zinc and Manganese Ions in Human Cancerogenesis. *Biomedicines.* 2022;10. doi:10.3390/biomedicines10051072.
43. Daly M.J., Gaidamakova E.K., Matrosova V.Y., Vasilenko A., Zhai M., Venkateswaran A., Hess M., Omelchenko M.V., Kostandarithes H.M., Makarova K.S., Wackett L.P., Fredrickson J.K., Ghosal D. Accumulation of Mn(II) in *Deinococcus radiodurans* Facilitates Gamma-Radiation Resistance. *Science.* 2004;306:1025–1028. doi:10.1126/science.1103185.
44. Lu C.-L., Qin L., Liu H.-C., Candas D., Fan M., Li J.J. Tumor Cells Switch to Mitochondrial Oxidative Phosphorylation under Radiation Via mTOR-Mediated Hexokinase II Inhibition—a Warburg-Reversing Effect. *PLoS ONE.* 2015;10:e0121046. doi:10.1371/journal.pone.0121046.
45. Krysztofiak A., Szymonowicz K., Hlouschek J., Xiang K., Waterkamp C., Larafa S., Goetting I., Vega-Rubin-de-Celis S., Theiss C., Matschke V., Hoffmann D., Jendrosseck V., Matschke J. Metabolism of Cancer Cells Commonly Responds to Irradiation by a Transient Early Mitochondrial Shutdown. *iScience.* 2021;24:103366. doi:10.1016/j.isci.2021.103366.
46. Sun C., Wang Z., Liu Y., Liu Y., Li H., Di C., Wu Z., Gan L., Zhang H. Carbon Ion Beams Induce Hepatoma Cell Death by NADPH Oxidase-Mediated Mitochondrial Damage. *J. Cell. Physiol.* 2014;229:100–107. doi:10.1002/jcp.24424.
47. Cloos C.R., Daniels D.H., Kalen A., Matthews K., Du J., Goswami P.C., Cullen J.J. Mitochondrial DNA Depletion Induces Radioresistance by Suppressing G2 Checkpoint Activation in Human Pancreatic Cancer Cells. *Radiat. Res.* 2009;171:581–587. doi:10.1667/RR1395.1.
48. Wei Y., Chen L., Xu H., Xie C., Zhou Y., Zhou F. Mitochondrial Dysfunctions Regulated Radioresistance through Mitochondria-to-Nucleus Retrograde Signaling Pathway of NF- κ B/PI3K/AKT2/mTOR. *Radiat. Res.* 2018;190:204–215. doi:10.1667/RR15021.1.
49. Chen S., Liao Z., Xu P. Mitochondrial Control of Innate Immune Responses. *Front. Immunol.* 2023;14:1166214. doi:10.3389/fimmu.2023.1166214.
50. Zhu M., Barbas A.S., Lin L., Scheuermann U., Bishawi M., Brennan T.V. Mitochondria Released by Apoptotic Cell Death Initiate Innate Immune Responses. *Immunohorizons.* 2018;2:384–397. doi:10.4049/immunohorizons.1800063.
51. Trishna S., Lavon A., Shteinifer-Kuzmine A., Dafa-Berger A., Shoshan-Barmatz V. Overexpression of the Mitochondrial Anti-Viral Signaling Protein, MAVS, in Cancers Is Associated with Cell Survival and Inflammation. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2023;33:713–732. doi:10.1016/j.omtn.2023.07.008.
52. Du Y., Pan D., Jia R., Chen Y., Jia C., Wang J., Hu B. The Reduced Oligomerization of MAVS Mediated by ROS Enhances the Cellular Radioresistance. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:2167129. doi:10.1155/2020/2167129.
53. Norris R.P. Transfer of Mitochondria and Endosomes between Cells by Gap Junction Internalization. *Traffic.* 2021;22:174–179. doi:10.1111/tra.12786.
54. Hayashida K., Takegawa R., Endo Y., Yin T., Choudhary R.C., Aoki T., Nishikimi M., Murao A., Nakamura E., Shoaib M., Kuschner C., Miyara S.J., Kim J., Shinozaki K., Wang P., Becker L.B. Exogenous Mitochondrial Transplantation Improves Survival and Neurological Outcomes after Resuscitation from Cardiac Arrest. *BMC Med.* 2023;21:56. doi:10.1186/s12916-023-02759-0.
55. Tang L.-X., Wei B., Jiang L.-Y., Ying Y.-Y., Li K., Chen T.-X., Huang R.-F., Shi M.-J., Xu H. Inter cellular Mitochondrial Transfer as a Means of revitalizing Injured Glomerular Endothelial Cells. *World J. Stem Cells.* 2022;14:729–743. doi:10.4252/wjsc.v14.i9.729.
56. Guo Y., Chi X., Wang Y., Heng B.C., Wei Y., Zhang X., Zhao H., Yin Y., Deng X. Mitochondria Transfer Enhances Proliferation, Migration, and Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell and Promotes Bone Defect Healing. *Stem Cell. Res. Ther.* 2020;11:245. doi:10.1186/s13287-020-01704-9.
57. Saito K., Zhang Q., Yang H., Yamatani K., Ai T., Ruvolo V., Baran N., Cai T., Ma H., Jacamo R., Kuruvilla V., Imoto J., Kinjo S., Ikeo K., Moriya K., Suzuki K., Miida T., Kim Y.-M., Vellano C.P., Andreeff M., Konopleva M. Exogenous Mitochondrial Transfer and Endogenous Mitochondrial Fission Facilitate AML Resistance to OxPhos Inhibition. *Blood Adv.* 2021;5:4233–4255. doi:10.1182/bloodadvances.2020003661.
58. Salaud C., Alvarez-Arenas A., Geraldo F., Belmonte-Beitia J., Calvo G.F., Gratas C., Pecqueur C., Garnier D., Pérez-García V., Vallette F.M., Oliver L. Mitochondria Transfer from Tumor-Activated Stromal Cells (TASC) to Primary Glioblastoma Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;533:139–147. doi:10.1016/j.bbrc.2020.08.101.
59. Nakhle J., Khattar K., Özkan B., Boughlita A., Abba Moussa, D., Darlix A., Lorcé F., Rigau V., Bauchet L., Gerbal-Chaloin S., Dajjat-Chavanieu M., Bellvert F., Turchi L., Virolle T., Hugnot J.-P., Buisine N., Galloni M., Dardalhon V., Rodriguez A.-M., Vignais M.-L. Mitochondria Transfer from Mesenchymal Stem Cells Confers Chemoresistance to Glioblastoma Stem Cells through Metabolic Rewiring. *Cancer Res. Commun.* 2023;3:1041–1056. doi:10.1158/2767-9764.CRC-23-0144.
60. Watson D.C., Bayik D., Storevik S., Moreino S.S., Sprowls S.A., Han J., Augustsson M.T., Lauko A., Sravya P., Røslund G.V., Troike K., Tronstad K.J., Wang S., Sarnow K., Kay K., Lunavat T.R., Silver D.J., Dayal S., Joseph J.V., Mulkearns-Hubert E., Lathia J.D. GAP43-

- Dependent Mitochondria Transfer from Astrocytes Enhances Glioblastoma Tumorigenicity. *Nat. Cancer*. 2023;4:648–664. doi:10.1038/s43018-023-00556-5.
61. Cho Y.M., Kim J.H., Kim M., Park S.J., Koh S.H., Ahn H.S., Kang G.H., Lee J.-B., Park K.S., Lee H.K. Mesenchymal Stem Cells Transfer Mitochondria to the Cells with Virtually no Mitochondrial Function But Not with Pathogenic mtDNA Mutations. *PLoS ONE*. 2012;7:e32778. doi:10.1371/journal.pone.0032778.
 62. Lee S.-E., Kang Y.C., Kim Y., Kim S., Yu S.-H., Park J.H., Kim I.-H., Kim H.-Y., Han K., Lee H.K., Kim S.-H., Kim C.-H. Preferred Migration of Mitochondria Toward Cells and Tissues with Mitochondrial Damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23. doi:10.3390/ijms232415734.
 63. Golan K., Singh A.K., Kollet O., Bertagna M., Althoff M.J., Khatib-Massalha E., Petrovich-Kopitman E., Wellendorf A.M., Massalha H., Levin-Zaidman S., Dadosh T., Bohan B., V Gawali M., Dasgupta B., Lapidot T., Cancelas J.A. Bone Marrow Regeneration Requires Mitochondrial Transfer from Donor Cx43-Expressing Hematopoietic Progenitors to Stroma. *Blood*. 2020;136:2607–2619. doi:10.1182/blood.2020005399.
 64. Pisani F., Castagnola V., Simone L., Loiacono F., Svelto M., Benfenati F. Role of Pericytes in Blood-Brain Barrier Preservation During Ischemia Through Tunneling Nanotubes. *Cell. Death Dis.* 2022;13:582. doi:10.1038/s41419-022-05025-y.
 65. Crisan M., Yap S., Casteilla L., Chen C.-W., Corselli M., Park T.S., Andriolo G., Sun B., Zheng B., Zhang L., Norotte C., Teng P.-N., Traas J., Schugar R., Deasy B.M., Badyrak S., Buhring H.-J., Jacobino J.-P., Lazzari L., Huard J., Péault B. A Perivascular Origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs. *Cell. Stem. Cell.* 2008;3:301–313. doi:10.1016/j.stem.2008.07.003.
 66. Betzer O., Perets N., Angel A., Motiei M., Sadan T., Yadid G., Offen D., Popovtzer R. In Vivo Neuroimaging of Exosomes Using Gold Nanoparticles. *ACS Nano*. 2017;11:10883–10893. doi:10.1021/acsnano.7b04495.
 67. Perets N., Betzer O., Shapira R., Brenstein S., Angel A., Sadan T., Ashery U., Popovtzer R., Offen D. Golden Exosomes Selectively Target Brain Pathologies in Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *Nano Lett.* 2019;19:3422–3431. doi:10.1021/acs.nanolett.8b04148.
 68. Naaldijk Y., Sherman L.S., Turrini N., Kenfack Y., Ratajczak M.Z., Souayah N., Rameshwar P., Ulrich H. Mesenchymal Stem Cell-Macrophage Crosstalk Provides Specific Exosomal Cargo to Direct Immune Response Licensing of Macrophages During Inflammatory Responses. *Stem. Cell. Rev. and Rep.* 2023. doi:10.1007/s12015-023-10612-3.
 69. Huang T., Lin R., Su Y., Sun H., Zheng X., Zhang J., Lu X., Zhao B., Jiang X., Huang L., Li N., Shi J., Fan X., Xu D., Zhang T., Gao J. Efficient Intervention for Pulmonary Fibrosis Via Mitochondrial Transfer Promoted by Mitochondrial Biogenesis. *Nat. Commun.* 2023;14:5781. doi:10.1038/s41467-023-41529-7.
 70. Luz-Crawford P., Hernandez J., Djouad F., Luque-Campos N., Caicedo A., Carrère-Kremer S., Brondello J.-M., Vignais M.-L., Pène J., Jorgensen C. Mesenchymal Stem Cell Repression of Th17 Cells Is Triggered by Mitochondrial Transfer. *Stem Cell. Res. Ther.* 2019;10:232. doi:10.1186/s13287-019-1307-9.
 71. Pinto G., Saenz-de-Santa-Maria I., Chastagner P., Perthame E., Delmas C., Toulas C., Moyal-Jonathan-Cohen E., Brou C., Zurzolo C. Patient-Derived Glioblastoma Stem Cells Transfer Mitochondria Through Tunneling Nanotubes in Tumor Organoids. *Biochem. J.* 2021;478:21–39. doi:10.1042/BCJ20200710.
 72. Elliott R., Barnett B. Ultrastructural Observation of Mitochondria in Human Breast Carcinoma Cells. *Microsc. Microanal.* 2011;7:194–195. doi:10.1017/S143192761100184X.
 73. Chang J.-C., Chang H.-S., Wu Y.-C., Cheng W.-L., Lin T.-T., Chang H.-J., Chen S.-T., Liu C.-S. Antitumor Actions of Intratumoral Delivery of Membrane-Fused Mitochondria in a Mouse Model of Triple-Negative Breast Cancers. *Oncotargets. Ther.* 2020;13:5241–5255. doi:10.2147/OTT.S238143.
 74. Chang J.-C., Chang H.-S., Yeh C.-Y., Chang H.-J., Cheng W.-L., Lin T.-T., Liu C.-S., Chen S.-T. Regulation of Mitochondrial Fusion and Mitophagy by Intra-Tumoral Delivery of Membrane-Fused Mitochondria or Midiv-1 Enhances Sensitivity to Doxorubicin in Triple-Negative Breast Cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2022;153:113484. doi:10.1016/j.biopha.2022.113484.
 75. Vaupel P., Multhoff G. Revisiting the Warburg Effect: Historical Dogma Versus Current Understanding. *J. Physiol. (Lond.)* 2021;599:1745–1757. doi:10.1113/JP278810.
 76. Drozdov A.S., Nikitin P.I., Rozenberg J.M. Systematic Review of Cancer Targeting by Nanoparticles Revealed a Global Association between Accumulation in Tumors and Spleen. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22. doi:10.3390/ijms222313011.
 77. Chartouni A., Mouawad A., Boutros M., Attieh F., Medawar N., Kourie H.R. Mesenchymal Stem Cells: a Trojan Horse to Treat Glioblastoma. *Invest. New Drugs*. 2023;41:240–250. doi:10.1007/s10637-023-01352-9.
 78. Zhang W., Zhou H., Li H., Mou H., Yinwang E., Xue Y., Wang S., Zhang Y., Wang Z., Chen T., Sun H., Wang F., Zhang J., Chai X., Chen S., Li B., Zhang C., Gao J., Ye Z. Cancer Cells Reprogram to Metastatic State Through the Acquisition of Platelet Mitochondria. *Cell. Rep.* 2023;42:113147. doi:10.1016/j.celrep.2023.113147.
 79. Takenaga K., Koshikawa N., Nagase H. Intercellular Transfer of Mitochondrial DNA Carrying Metastasis-Enhancing Pathogenic Mutations from High- to Low-Metastatic Tumor Cells and Stromal Cells Via Extracellular Vesicles. *BMC Mol. and Cell. Biol.* 2021;22:52. doi:10.1186/s12860-021-00391-5.
 80. Harutyunyan T. The Known Unknowns of Mitochondrial Carcinogenesis: de Novo NUMTs and Intercellular Mitochondrial Transfer. *Mutagenesis*. 2023. doi:10.1093/mutage/ead031.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (No 23–14–00220).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 27.12.2023.

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

Financing. The research was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation (No. 23–14–00220).

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

Article received: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 27.12.2023.

Л.А. Ромодин¹, О.В. Никитенко^{1,2}, Т.М. Бычкова^{1,2}, Ю.А. Зрилова¹, Е.Д. Родионова³, Д.А. Бочаров³

СРАВНЕНИЕ РАДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РИБОКСИНА (ИНОЗИНА) И ИНДРАЛИНА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ В ДОЗИРОВКАХ 100 МГ/КГ ПО КРИТЕРИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ ОБЛУЧЁННЫХ МЫШЕЙ

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

² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

³ Российский биотехнологический университет, Москва

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

РЕФЕРАТ

Актуальность: По причине высокой химической токсичности всех известных эффективных радиопротекторов исследования радиозащитных свойств более безопасных препаратов являются весьма актуальными. Достаточное число работ посвящено радиозащитным свойствам рибонуклеозида рибоксина (инозина). Однако исследований по сравнению непосредственно радиопротекторных свойств рибоксина и признанного радиопротектора, например, индралина, по тесту выживаемости облучённых животных до настоящего времени не проводилось.

Цель: Проведение сравнительной оценки радиопротекторных свойств рибоксина и индралина по тесту выживаемости мышей, подвергнутых внешнему воздействию рентгеновским излучением.

Материал и методы: Эксперимент был проведён на 200 самцах мышей линии ICR (CD-1) SPF-категории в двух повторностях. В каждом эксперименте животные были разделены на следующие группы, раздомозированные по массе тела, по 10 голов: ви-варный контроль, не подвергнутый воздействию препаратов и облучению, контроль облучения, с предварительным внутрибрю-шинным введением стерильной воды и подвергнутый внешнему воздействию рентгеновского излучения в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр, экспериментальные группы, подвергнутые облучению в указанных дозах с предварительным внутрибрюшинным введением ри-боксина в дозировке 100 мг/кг массы тела или индралина в дозировке 100 мг/кг. Выживаемость оценивали за 30 сут после об-лучения. Фактор изменения дозы определялся с помощью пробит-анализа как отношение дозы излучения, вызывающей гибель половины облучённых животных, получивших препарат, к дозе излучения, вызывающей гибель половины облучённых животных без введения препарата.

Результаты: Применение индралина перед рентгеновским облучением в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр привело к статистически значи-мому увеличению выживаемости животных по сравнению с группой, получавшей рибоксин и группой облучённого контроля ($p < 0,05$, log-rank test). Используя уравнения, полученные с помощью пробит-анализа по Финни, были рассчитаны дозы LD₅₀ для индралина и рибоксина, на основании, которых были рассчитаны показатели фактора изменения дозы, которые составили соот-ветственно 1,8 и 1,07.

Выводы: Так как рибоксин не продемонстрировал радиопротекторных свойств, профилактическое его применение при внутри-брюшинном введении в условиях, описанных в настоящей работе, для нивелирования последствий облучения можно считать неэффективным.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, внешнее облучение, мыши, рибоксин, инозин, индралин, фактор изменения дозы

Для цитирования: Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по кри-терию выживаемости облучённых мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 18–23. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23

L.A. Romodin¹, O.V. Nikitenko^{1,2}, T.M. Bychkova^{1,2}, Yu.A. Zrilova¹, E.D. Rodionova³, D.A. Bocharov³

Comparison of the Radioprotective Properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with Prophylactic Administration at Dosages of 100 mg/kg According to the Survival Criterion of Irradiated Mice

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

² Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

³ Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

Relevance: Due to the high chemical toxicity of all known effective radioprotectors, studies of the radioprotective properties of safer drugs are very relevant. A sufficient number of works are devoted to the radioprotective properties of ribonucleoside riboxin (inosine). However, studies comparing the direct radioprotective properties of riboxin and a recognized radioprotector, for example, indralin, using a survival test in irradiated animals have not yet been carried out.

Purpose: Conduct a comparative assessment of the radioprotective properties of riboxin and indralin using a survival test in mice exposed to external X-ray radiation.

Material and methods: The experiment was carried out on 200 male ICR (CD-1) mice of the SPF category in duplicate. In each experiment, the animals were divided into the following groups, separated by body weight, 10 animals each: vivar control, not exposed to drugs and radiation, radiation control, with preliminary intraperitoneal administration of sterile water and exposed to external X-ray radiation in doses of 6.0, 6.5 and 6.75 Gy, experimental groups exposed to irradiation in the indicated doses with preliminary intraperitoneal administration of riboxin at a dosage of 100 ml/kg body weight or indralin at a dosage of 100 ml/kg. Survival was assessed for 30 days after irradiation. The dose change factor was determined using probit analysis as the ratio of the radiation dose causing the death of half of the irradiated animals that received the drug to the radiation dose causing the death of half of the irradiated animals without administration of the drug.

Results: The use of indralin before X-ray irradiation in doses of 6.0 Gy, 6.5 Gy and 6.75 Gy led to a statistically significant increase in the survival of animals compared to the group receiving Riboxin and control irradiation ($p < 0.05$, log-rank test). Using equations derived from Phinney probit analysis, LD₅₀ doses were calculated for indralin and riboxin, from which dose change factors were calculated to be 1.8 and 1.07, respectively.

Conclusion: Since riboxin has not demonstrated radioprotective properties, its preventive use with intraperitoneal administration under the conditions described in this paper, for leveling the effects of radiation can be considered ineffective.

Keywords: ionizing radiation, external irradiation, mice, riboxin, inosine, indralin, dose change factor

For citation: Romodin LA, Nikitenko OV, Bychkova TM, Zrilova YuA, Rodionova ED, Bocharov DA. Comparison of the Radioprotective Properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with Prophylactic Administration at Dosages of 100 mg/kg According to the Survival Criterion of Irradiated Mice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):18–23. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23

Введение

По причине высокой химической токсичности всех известных по-настоящему эффективных радиопротекторов [1, 2] исследования радиозащитных свойств нетоксичных препаратов продолжают оставаться актуальными.

В литературе имеется большое число сообщений о радиозащитных свойствах различных веществ, встречающихся в живой природе (подробнее – см. обзоры [3–6]).

Достаточно много публикаций посвящено рибоксину, или инозину, – рибонуклеозиду, азотистым основанием в котором является гипоксантин [7–17]. В литературе сообщается о радиозащитных свойствах данного соединения при внутрибрюшинном введении экспериментальным животным после облучения [7, 17].

Авторы [8] сообщают о радиозащитном действии рибоксина при пероральном введении совместно с сорбентами крысам, подверженным внутреннему облучению α -частицами, испускаемыми ²³⁹Pu.

Однако непосредственно радиопротекторные свойства (радиопротектор вводится перед облучением и действует непосредственно в момент облучения [2]), в частности, значение фактора изменения дозы (ФИД) по тесту выживаемости, на наш взгляд, для данного вещества описаны недостаточно.

И хотя работы [12, 13] можно привести в качестве примера исследований радиопротекторных свойств рибоксина: препарат вводился внутрибрюшинно перед облучением, критерием радиозащитного действия в них выступали некоторые отдельные молекулярно-клеточные показатели, но влияние рибоксина на смертность облучённых животных в указанных работах изучено не было.

Поэтому мы провели настоящее исследование, целью которого явилась сравнительная оценка радиопротекторных свойств рибоксина и индралина – табельного российского радиопротектора [18] – по тесту выживаемости мышей, подвергнутых внешнему воздействию рентгеновским излучением.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 200 аутбредных мышах, самцах, ICR (CD-1) массой 34,8±0,3 г SPF-категории, полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук, г. Пущино. Облучение мышей было проведено на рентгеновской установке РУСТ-М1 (Россия), анодное напряжение 200 кВ, мощность дозы 0,85 Гр/мин, алюминиевый фильтр 1,5 мм. Облучение было проведено в дозах: 6,0, 6,5 и

6,75 Гр. Эксперимент проводился в двух повторностях, в каждой из которых экспериментальные группы состояли из 10 мышей.

В роли среды для растворения индралина и рибоксина выступал 0,2 % раствор уротропина (производство АО «Мосагроген», Россия).

Индралин в виде субстанции (НПЦ «Фармзащита», Россия) мы растворяли в 0,2 % уротропине и вводили животным по 0,32 мл внутрибрюшинно в дозировке 100 мг/кг за 10 мин до облучения. Раствор индралина также содержал 0,43 % винную кислоту. Добавление винной кислоты обусловлено нерастворимостью индралина в воде без её добавления.

Рибоксин (производство ОАО «Дальхимфарм», Россия) вводился животным по 0,32 мл внутрибрюшинно в дозировке 100 мг/кг за 20 мин до облучения.

Группы облученного контроля подвергались воздействию рентгеновского излучения с предварительным внутрибрюшинным введением 0,32 мл стерильной воды.

Выживаемость мышей оценивали за 30 сут после облучения. Кумулятивную выживаемость рассчитывали по Каплану–Майеру. Кривые выживаемости были проанализированы log-rank тестом – сравнение выживаемости групп с учетом всего периода наблюдения. Статистически значимыми считали различия при p (log-rank test) < 0,05. Для расчета фактора изменения дозы использовали уравнения для определения дозы LD₅₀, полученные с помощью пробит-анализа по Финни [19].

Результаты

Анализ 30-суточной выживаемости самцов мышей после облучения рентгеновским излучением показал, что индралин в дозе 100 мг/кг обладает выраженным защитным эффектом по сравнению с рибоксином в дозе 100 мг/кг. Результаты динамики выживаемости мышесамцов по Каплану–Майеру после воздействия рентгеновского излучения в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр представлены на рис. 1 А, Б, В и табл. 1. Полученные результаты по тесту 30-суточной выживаемости подкреплены данными по средней продолжительности жизни павших животных.

Облучение рентгеновским излучением в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр привело к статистически значимому снижению выживаемости в группе облученного контроля по сравнению с животными, получившими внутрибрюшинное введение индралина до облучения ($p < 0,05$, log-rank test, табл. 1, рис. 1 А, Б, В, С).

Применение индралина перед облучением рентгеновским излучением в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр привело

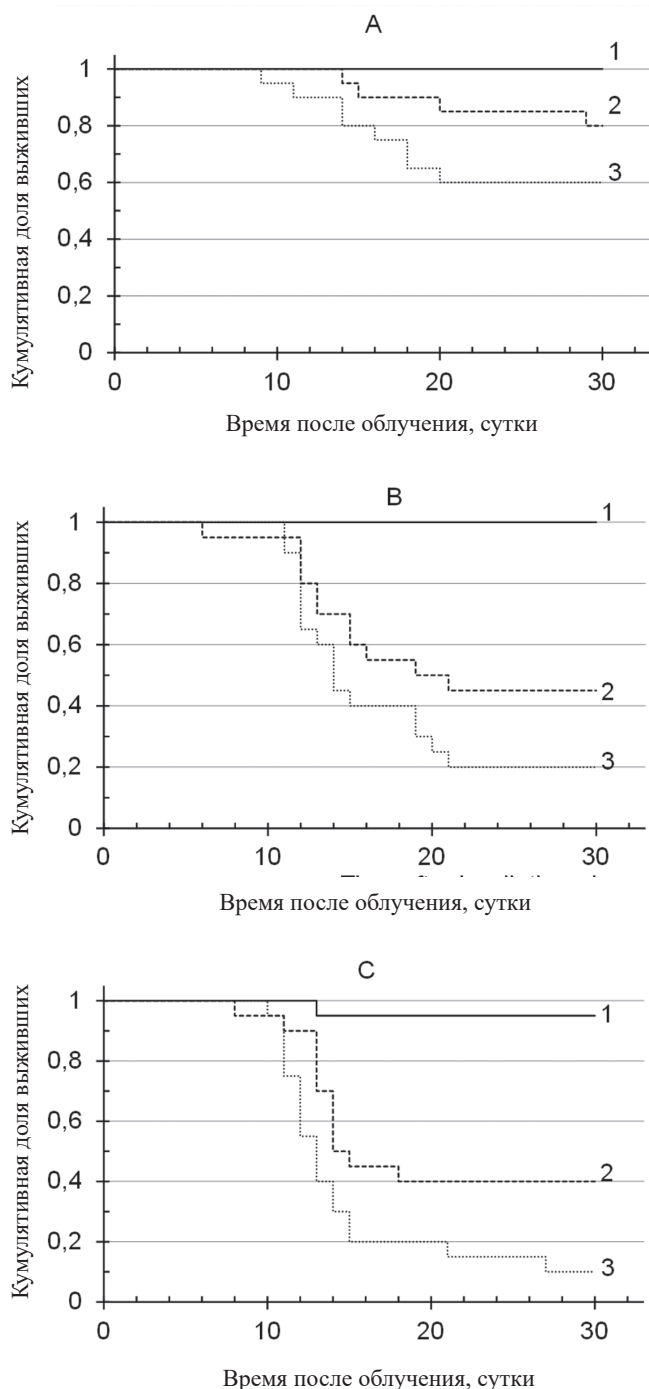


Рис. 1. Динамика выживаемости мышей-самцов ICR (CD-1) по Каплану–Майеру после рентгеновского облучения в дозах 6,0 Гр (А), 6,5 Гр (В) и 6,75 Гр (С). 1 – группа с введением индралина в дозе 100 мг/кг; 2 – группа с введением рибоксина в дозе 100 мг/кг; 3 – контроль облучения

Fig. 1. Dynamics of survival of male ICR (CD-1) mice according to Kaplan-Meier after X-ray irradiation at doses of 6.0 Gy (A), 6.5 Gy (B) and 6.75 Gy (C). 1 – group with the introduction of indralin at a dose of 100 mg/kg; 2 – group with the introduction of riboxin at a dose of 100 mg/kg; 3 – radiation control

к статистически значимому увеличению выживаемости животных по сравнению с группой, получавшей рибоксин ($p < 0,05$, log-rank test, табл. 1, рис. 1 А, В, С).

Отмечено статистически значимое снижение выживаемости в группе облучённого контроля по сравнению с группой, получавшей рибоксин, при облучении в дозе 6,75 Гр ($p \leq 0,05$, log-rank test, табл. 1, рис. 1С).

Таблица 1

Влияние действия противолучевых средств на выживаемость мышей-самцов ICR (CD-1) SPF-категории после однократного внешнего воздействия рентгеновского излучения

The effect of the action of anti-radiation agents on the survival of male ICR (CD-1) SPF mice after a single external exposure to X-rays

Доза облучения, Гр	Группа	Исходное число животных	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни павших животных, сут ($M \pm m$)
			абс.	%	
6,0	Индралин	20	20	100***	0
	Рибоксин	20	16	80	18,75±3,7
	Облучённый контроль	20	12	60	14±1,3
6,5	Индралин	20	20	100***	0
	Рибоксин	20	9	45	13±1,2
	Облучённый контроль	20	4	20	13,4±0,9
6,75	Индралин	20	19	95***	12
	Рибоксин	20	8	40**	12,3±0,7
	Облучённый контроль	20	2	10	12,7±1

Примечание: * – статистически значимая разница с группой рибоксина, $p < 0,05$, log-rank test; ** – статистически значимая разница с группой облучённого контроля, $p < 0,05$, log-rank test

При оценке радиозащитного эффекта соединений используются различные критерии, но особое место среди них занимает фактор изменения дозы (ФИД). Величина ФИД считается наиболее полной характеристикой эффективности модификатора.

ФИД радиозащитного препарата равен отношению дозы ионизирующего излучения для получивших данный радиозащитный препарат животных к равноэффективной дозе для животных, не получавших препарат.

По результатам проведенных экспериментов нами были рассчитаны показатели фактора изменения дозы для индралина и рибоксина, используя уравнения, полученные с помощью пробит-анализа по Финни. Показатели фактора изменения дозы для индралина и рибоксина составили соответственно 1,8 и 1,07.

Значение ФИД для индралина, равное 1,8, носит ориентировочный характер по причине недостаточного количества данных: в исследовании не использовались такие дозы рентгеновского излучения, при которых бы выживаемость мышей, получавших индралин, снизилась бы до значений порядка 50 % и менее.

Обсуждение

На основании представленных выше сведений, рибоксин нельзя назвать эффективным радиопротектором. И хотя ранее авторы [9] сообщали, что рибоксин при профилактическом введении статистически значимо проявлял радиозащитный эффект по микроядерному тесту, полученное в настоящем исследовании по тесту 30-суточной выживаемости значение фактора изменения дозы, равное 1,07, не позволяет использовать рибоксин в качестве индивидуально вводимого радиопротектора перед облучением: подобное его применение не будет достаточно эффективным.

Если говорить о профилактическом введении радиозащитного препарата, то здесь рибоксин можно использовать только лишь в комбинации с сильным радиопротектором. Подобных исследований, по состоянию на текущий момент, не проводилось, поэтому для разработки

эффективной схемы совместного применения рибоксина с другим препаратом необходимо провести обширную экспериментальную работу. В ней немаловажную роль будет играть выявление механизма радиозащитного действия рибоксина, описанного ранее [7, 8, 17]. Это позволит объяснить, почему в ряде случаев, включая изученное в настоящей работе профилактическое введение, рибоксин практически не проявляет радиозащитных свойств, в то время как в других – демонстрирует радиозащитный эффект. При этом необходимо упомянуть, что о радиозащитных свойствах рибоксина сообщается в работах, где данный препарат вводился животным уже после облучения [17].

И хотя достоверной информации касательно механизма, описанного в предыдущих работах [7, 8], радиозащитного действия рибоксина нет, имеется объяснение авторов [20], согласно которому, нуклеозиды, в т.ч. и рибоксин, являются естественными метаболитами с общим свойством усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот. И это ускоряет процессы репарации радиационных повреждений.

Однако не совсем ясно, почему подобный механизм не может обеспечить повышение радиорезистентности в случае профилактического введения рибоксина. Хотя здесь можно предположить, что интенсификация анаболизма в момент действия ионизирующего излучения ведёт к увеличению повреждений ДНК, снижению эффективности репарации и т.п.

Несмотря на то, что радиопротекторное действие рибоксина при воздействии рентгеновского излучения существенно ниже, чем у индралина, рибоксин, возможно, сможет проявить радиозащитный эффект и при воздействии плотноионизирующего излучения, на что не способны радиопротекторы гипоксического действия, подобные индралину [18]. Однако этот аспект требует обширных исследований в будущем: в настоящее время какой-либо информации о действии рибоксина в условиях воздействия плотноионизирующего излучения крайне мало.

Известна работа авторов [8], подвергавших крыс инкорпорированному облучению α -частицами, испускаемыми ^{239}Pu , с параллельным воздействием на них рибоксином и использованием сорбента альгисорба. К слову, в данном исследовании рибоксин вводился перед введением препарата плутония. Альгисорб и ^{239}Pu вводились перорально, рибоксин – перорально или внутрибрюшинно. При этом эффект зависел от способа введения рибоксина. При пероральном введении рибоксина вместе с альгисорбом наблюдалось снижение тяжести лучевого поражения, а содержание плутония в органах депонирования уменьшалось по сравнению с крысами, которым вводили альгисорб без рибоксина. Однако в случае внутрибрюшинного введения рибоксина эффективность перорального применения альгисорба в связывании плутония в желудочно-кишечном тракте снижалась, а улучшения самочувствия животных по сравнению с группой облучённого контроля не наблюдалось [8].

В целом получается, что профилактическое внутрибрюшинное введение рибоксина не оказывает радиопротекторного эффекта как в случае внешнего облучения, что показано нами в настоящей работе, так и в случае внутреннего, о чём сообщили авторы [8]. Однако при пероральном приёме совместно с сорбентом рибоксин может снизить степень инкорпорации радионуклида через кишечник [8] и облегчить выраженность лучевого синдрома в случае введения после облучения [17].

Большим преимуществом рибоксина является его низкая токсичность по сравнению с другими радиозащитными препаратами. Так, ЛД₅₀ индралина при внутримышечном введении мышам, согласно монографии [18], составляет 620 мг/кг массы тела (882 мг/кг при пероральном) или, согласно статье [21], – 337,3 мг/кг. Рибоксин же является по своей сути нетоксичным соединением: ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении мышам составляет 3175 мг/кг [22].

Поэтому при разработке комбинированных радиозащитных средств, включающих в себя различные вещества, с участием рибоксина проблема токсичности данного соединения стоять не будет. Остаётся только определить наиболее эффективный клинический способ применения рибоксина, при котором его радиозащитный эффект будет максимален.

Заключение

Рибоксин (инозин) практически не обладает радиопротекторными свойствами. При профилактическом внутрибрюшинном введении мышам в дозировке 100 мг/кг массы тела фактор изменения дозы для рибоксина по тесту 30-суточной выживаемости равен 1,07. Табельный радиопротектор индралин, в том же эксперименте вводимый внутрибрюшинно мышам в виде раствора в 0,43 % винной кислоте, показал значение фактора изменения дозы, равное 1,8.

Из данного результата следует, что профилактические применение рибоксина при внутрибрюшинном введении в условиях, описанных в настоящей работе, для нивелирования последствий облучения нельзя считать эффективным. Однако данное вещество за счёт радиомитигаторных свойств, описанных ранее в литературе, и низкой химической токсичности может быть полезно для снижения негативных последствий воздействия ионизирующего излучения при применении после облучения. В данном случае представляется перспективным разработка комплексного радиозащитного средства, в состав которого будут входить различные вещества, а также – комплексной схемы, предусматривающей использование сильного радиопротектора перед облучением и радиомодулятора и/или радиомитигатора – после него.

Соблюдение этических норм

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (выписка из протокола №10В от 25.03.2023 г.) и выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985).

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. 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.
3. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation // International Journal of Radiation Biology. 2023. V.99, No. 4. P. 594–603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308.
4. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review) // Molecular Medicine Reports. 2023. V.27, No. 3. P. 66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953.
5. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022. V.14, No. 2. P. 57–71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
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. V.23, No. 14. P. 1721–1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645.
7. Гудков С.В., Гудкова О.Ю., Штаркман И.Н., Гапеев А.Б., Чермерис Н.К., Брусков В.И. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т.46, № 6. С. 713–718.
8. Вернигорова Л.А., Жорова Е.С., Попов Б.А., Парфенова И.М. Совместное профилактическое применение рибоксины и альгисорба при поступлении в желудочно-кишечный тракт крыс ^{239}Pu // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т.45, № 2. С. 201–206.
9. Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т.54, № 1. С. 38–49. doi: 10.7868/S0869803114010135.
10. Сычёва Л.П., Рождественский Л.М., Лисина Н.И., Шлякова Т.Г., Зорин В.В. Антимутагенная активность и гепатопротекторное действие противолучевых препаратов // Медицинская генетика. 2020. Т.19, № 9. С. 81–82. doi: 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82.
11. Сычёва Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимутагенное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 4. С. 388–393. doi: 10.1134/S086980311904012X.
12. Игнатов М.А., Блохина Т.М., Сычёва Л.П., Воробьёва Н.Ю., Осипов А.Н., Рождественский Л.М. Оценка эффективности противолучевых препаратов по фосфорилированию гистона H2AX и микроядерному тесту // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 6. С. 585–591. doi: 10.1134/S0869803119060043.
13. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Трубицина К.Ю., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Зорин В.В., Воробьёва Н.Ю., Шкаев А.Э., Шехтер А.Б., Осипов А.Н. Профилактическое применение противолучевых средств у мышей при низкоинтенсивном γ -облучении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т.57, № 6. С. 608–620. doi: 10.7868/S0869803117060054.
14. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Chernikov A.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I. Guanosine and Inosine (Riboxin) Eliminate the Long-Lived Protein Radicals Induced X-Ray Radiation // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2007. V.413, No. 1. P. 50–53. doi: 10.1134/S1607672907020032.
15. Legeza V.I., Abdul Y.A., Antushevich A.E., Boiko V.N., Vasilyeva T.P., Myasoedov A.F., Petkevich N.V., Turlakov Y.S., Shumikhina K.I., Yurkevich Y.V. Clinical and Experimental Study of the Radioprotective Effect of Riboxin in the Case of Low Dose Rate Fractionated Irradiation // Radiation Biology. Radioecology. 1993. V.33, No. 6. P. 800–807.
16. Pospisil M., Netikova J., Pipalova I., Volenec K. Radioprotective Effect of Inosine and its Enhancement by Magnesium and Global Hypoxia // Physiological Research. 1991. V.40, No. 4. P. 445–452.
17. Hou B., Xu Z.W., Yang C.W., Gao Y., Zhao S.F., Zhang C.G. Protective Effects of Inosine on Mice Subjected to Lethal Total-Body Ionizing Irradiation // Journal of Radiation Research. 2007. V.48, No. 1. P. 57–62. doi: 10.1269/jrr.06067.
18. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Вторая типография Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1994. 436 с.
19. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. Общая фармакопейная статья 1.1.0014.15.
20. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // Успехи современной биологии. 2019. Т.139, № 3. С. 235–253. doi: 10.1134/S0042132419030098.
21. Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н., Семёнова Л.А., Галкин А.А. Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51, № 2. С. 243–246.
22. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative study of antihypoxic properties of some nucleosides and nucleotides // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1986. No. 20. P. 160–162. doi: 10.1007/BF00758559.

REFERENCES

1. Rozhdestvenskiy L.M. Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russian Crisis Period: Actual Approaches Searching. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;3:279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X (In Russ.).
2. 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. doi: 10.7868/S0869803113050160 (In Russ.).
3. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation. *International Journal of Radiation Biology*. 2023;99;4:594–603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308.
4. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective Countermeasures for Radiation Injury (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2023;27;3:66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953.
5. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2022;14;2:57–71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
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. Gudkov S.V., Gudkova O.Yu., Shtarkman I.N., Gapeyev A.B., Chermeris N.K., Bruskov V.I. Guanosine and Inosine as Natural

- Geneprotectors for Mice Blood Cells Expo Sed to X-Rays. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2006;46;6:713–718 (In Russ.).
8. Vernigorova L.A., Zhorova E.S., Popov B.A., Parfenova I.M. Combined Prophylactic Administration of Riboxin and Algisorbum at 239Pu Intake into Gastrointestinal Tract of Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2005;45;2:201–206 (In Russ.).
 9. Popova N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. Natural Purine Compounds as Radioprotective Agents. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;1:38–49. doi: 10.7868/S0869803114010135 (In Russ.).
 10. Sycheva L.P., Rozhdestvenskii L.M., Lisina N.I., Shliakova T.G., Zorin V.V. Antimutagenic Activity and Hepatoprotective Effect of Anti-Radiation Drugs. *Meditinskaya Genetika* = Medical Genetics. 2020;19;9:81–82. doi: 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82 (In Russ.).
 11. Sycheva L.P., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvensky L.M. Antimutagenic Effect of Anti-Radiation Drugs in an Experiment on Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;4:388–393. doi: 10.1134/S086980311904012X (In Russ.).
 12. Ignatov M.A., Blokhina T.M., Sycheva L.P., Vorobyeva N.U., Osipov A.N., Rozhdestvenskiy L.M. Evaluation Efficiency of Different Antiradiation Preparations According to Phosphorylated Histon H2AX and Micro-Nucleus Test. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;6:585–591. doi: 10.1134/S0869803119060043 (In Russ.).
 13. Rozhdestvenskiy L.M., Shlyakova T.G., Trubitsina K.Yu., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Zorin V.V., Vorobyeva N.Yu., Shkayev A.E., Shekhter A.B., Osipov A.N. Prophylactic Administration of Radiation Protective Agents in Mice After γ -Radiation Exposure at Low Dose Rate. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2017;57;6:608–620. doi: 10.7868/S0869803117060054 (In Russ.).
 14. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Chernikov A.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I. Guanosine and Inosine (Riboxin) Eliminate the Long-Lived Protein Radicals Induced X-Ray Radiation. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2007;413;1:50–53. doi: 10.1134/S1607672907020032.
 15. Legeza V.I., Abdul Y.A., Antushevich A.E., Boiko V.N., Vasilyeva T.P., Myasoedov A.F., Petkevich N.V., Turlakov Y.S., Shumikhina K.I., Yurkevich Y.V. Clinical and Experimental Study of the Radioprotective Effect of Riboxin in the Case of Low Dose Rate Fractionated Irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 1993;33;6:800–807.
 16. Pospisil M., Netikova J., Pipalova I., Volenec K. Radioprotective Effect of Inosine and Its Enhancement by Magnesium and Global Hypoxia. *Physiological Research*. 1991;40;4:445–452.
 17. Hou B., Xu Z.W., Yang C.W., Gao Y., Zhao S.F., Zhang C.G. Protective Effects of Inosine on Mice Subjected to Lethal Total-Body Ionizing Irradiation. *Journal of Radiation Research*. 2007;48;1:57–62. doi: 10.1269/jrr.06067.
 18. Ilin L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – Radioprotektor Ekstrennogo Deystviya. Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin Is a Radioprotector Ekstrennogo Deystvia. Protivoluchevye Svoystva, Pharmacology, Mekhanizm Dezhstviya, Clinic. Moscow Publ., 1994. 436 p. (In Russ.).
 19. Statistical Processing of the Results of Determining the Specific Pharmacological Activity of Drugs by Biological Methods. General Pharmacopoeia Article 1.1.0014.15. (In Russ.).
 20. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Ways of Increase in Bogy Resistance to Damaging Action of Ionizing Radiation with the Aids of Radiomitigators. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Biology Bulletin Reviews. 2019;139;3:235–253. doi: 10.1134/S0042132419030098 (In Russ.).
 21. Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N., Semenova L.A., Galkin A.A. Radioprotective Properties of Indralin at Its Combined Application with Cystamine and Mexamine. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51;2:243–246 (In Russ.).
 22. Eliseyev V.V., Marikhina B.L. Comparative Study of Antihypoxic Properties of some Nucleosides and Nucleotides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1986;20:160–162. doi: 10.1007/BF00758559.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>.

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

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

А.С. Самойлов, О.А. Кочетков, В.Н. Клочков, В.Г. Барчуков, С.М. Шинкарев

РАЗВИТИЕ ПРАВОВОЙ БАЗЫ В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Обосновать основные направления российской правовой базы в области обеспечения радиационной безопасности как основы совершенствования действующих норм и правил обеспечения радиационной безопасности

Материал и методы: В статье проанализированы международные документы и действующие в России федеральные законы в области обеспечения различных аспектов безопасности человека и выделены наиболее важные, оправдавшие себя на практике подходы и процедуры обеспечения безопасности.

Результаты: Обоснована необходимость разработки нового Федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

Показана необходимость применения в России признанных на международном уровне принципов обеспечения радиационной безопасности: принципа сохранности, принципа ответственности, принципа непрерывного контроля и в особенности принципа разрешения, означающего, что при работе с источниками ионизирующего излучения запрещено все, что не разрешено.

Представлены основные положения и элементы нового закона, а также более подробно изложены отдельные элементы, которые необходимо раскрыть и усилить в новом федеральном законе с учетом положительного опыта их реализации в действующих федеральных законах по различным аспектам безопасности.

Заключение: Новый федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» должен вобрать в себя весь положительный опыт практического применения действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» и других российских законов, регулирующих различные аспекты обеспечения безопасности человека в различных сферах его деятельности.

Новый закон должен исходить из безусловного приоритета охраны жизни и здоровья человека, настоящего и будущего поколений, окружающей среды от возможного воздействия радиации. Новый закон должен обеспечить взаимодействие объектов, осуществляющих деятельность в области обращения с источниками ионизирующего излучения и объектов инфраструктуры в области обеспечения радиационной безопасности, а также обеспечить связь с другими нормативными актами, устанавливающими конкретные нормы и требования в области обеспечения радиационной безопасности.

Ключевые слова: радиационная безопасность, ионизирующее излучение, правовая база, персонал, население

Для цитирования: Самойлов А.С., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М. Развитие правовой базы в области обеспечения радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 24–29. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-24-29

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

Development of the Legal Framework in the Field of Radiation Safety

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

Contact person: V.N. Klochkov, e-mail: vnklochkov22@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To justify the main areas of Russian legacy framework in the field of radiation safety assurance as a basis for improvement of the current standards and regulations.

Material and methods: The article analyses international documents and Russian federal laws regulating different aspects of human safety and highlights the most important approaches and procedures of safety assurance proven in practice.

Results: The necessity of developing new federal law “On Radiation Safety in Russian Federation” is substantiated.

The article shows that internationally recognized principles of radiation safety assurance should be applied in Russia: those are the preservation principle, the responsibility principle, the continuous control principle and, in particular, the permission principle. The last principle means that what is not permitted is forbidden when it comes to handling ionizing radiation sources.

The article describes the main provisions and elements of new law and details some considerations that need to be articulated and enhanced in new federal law based on positive experience of their implementation in the current federal laws on different safety aspects.

Conclusion: New federal Law “On Radiation Safety in Russian Federation” should incorporate all positive experience of applying the current Federal Law of 09.01.1996 N 3-FL “On Radiation Safety of the Public” and other Russian laws regulating different aspects of human safety assurance in various fields.

New law should be based on unconditional priority of protection of human life and health, present and future generations and the environment from possible radiation exposure. New law should enable interaction of the facilities whose activities are related to handling ionizing radiation sources and facilities of the infrastructure for radiation safety assurance, as well as provide connection to other regulations that set specific norms and requirements in the field of radiation safety assurance.

Keywords: radiation safety, ionizing radiation, legal framework, workers, public

For citation: Samoylov AS, Kochetkov OA, Klochkov VN, Barchukov VG, Shinkarev SM. Development of the Legal Framework in the Field of Radiation Safety. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):24–29. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-24-29

Введение

В ходе реализации «Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу», утвержденных Указом Президента Российской Федерации от 13.10.2018 № 585, важно рассмотреть главные направления совершенствования российской правовой базы по радиационной безопасности. В 2020 г. в статье [1] мы предложили открыть дискуссию по этой проблеме на страницах журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». Однако, к сожалению, наша инициатива пока не нашла отклика в рядах коллег, что свидетельствует об отсутствии конструктивных предложений. Хотя многим понятно, что современное состояние правовой и нормативной базы по обеспечению радиационной безопасности требует переосмысления и совершенствования в соответствии с современной международной системой.

В 2022 году мы опубликовали статью [2], в которой представили анализ текущего состояния российской правовой и нормативно-методической базы регулирования радиационной безопасности в сопоставлении с современными международными рекомендациями и предложили дальнейшие пути ее совершенствования. Анализ показал, что в первую очередь необходимо разработать новый федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» и затем на его основе подготовить новые документы федерального уровня – Нормы радиационной безопасности и Основные правила обеспечения радиационной безопасности.

В настоящей публикации мы продолжили углубленное рассмотрение основных направлений совершенствования нормативно-правового обеспечения радиационной безопасности и сформулировали основные нововведения, которые нужно реализовать в новом федеральном законе «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

1. Общие принципы обеспечения радиационной безопасности

Общие принципы современной системы обеспечения радиационной безопасности реализуются как в рамках атомного права, так и в рамках обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Цель атомного права – обеспечить юридическую основу для осуществления деятельности, связанной с использованием атомной энергии и ионизирующих излучений, так чтобы надлежащим образом обеспечивалась защита отдельных лиц, собственности и окружающей среды. Основные принципы международного атомного права сформулированы в «Справочниках по атомному праву» [3–4], изданных Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ). Актуальные проблемы международного и национального атомного права обсуждаются и обобщаются в журнале, регулярно издаваемом Агентством по ядерной энергии при Организации экономического сотрудничества и развития (Nuclear Energy Agency Organisation for Economic Co-operation and Development – NEA OECD) [5].

В российской научной литературе также опубликованы весьма фундаментальные работы в области атомного права [6–8].

Из основных принципов международного права в области обеспечения радиационной безопасности, следует отметить следующие [3]:

Принцип разрешения. В большинстве национальных правовых систем деятельность, конкретно не запрещенная законом, рассматривается в качестве деятельности, которую лица могут свободно осуществлять без необходимости получения официального разрешения. Т.е. действует принцип: что не запрещено, то разрешено. В атомной отрасли вследствие особых рисков, связанных с ядерными технологиями, атомное право обычно требует, чтобы в отношении деятельности, связанной с делящимся материалом и радионуклидами, было получено предварительное разрешение. Т.е. в атомной отрасли действует принцип: что не разрешено, то запрещено.

Принцип ответственности – оператор или лицензиат должен обеспечить, чтобы осуществляемая ими деятельность удовлетворяла действующим требованиям, касающимся безопасности человека и охраны окружающей среды.

Принцип сохранности – предотвращение попадания источников ионизирующего излучения в категорию утерянных (бесхозных), а также предотвращение попадания источников в руки террористических или преступных групп.

Принцип непрерывного контроля. Регулирующий орган должен сохранять за собой постоянное право контролировать данную деятельность таким образом, чтобы быть уверенным в том, что она осуществляется безопасно и надежно, а также в соответствии с условиями разрешения.

Особенностью законодательства в области использования атомной энергии является то, что оно учитывает как риски потенциального вреда для здоровья человека и окружающей среды, так и пользу в различных областях от производства электроэнергии и применения ионизирующих излучений в промышленности, медицине и сельском хозяйстве. При этом деятельность человека, которая связана только с опасностями и не приносит пользы, подлежит запрету в рамках правового режима, а не регулированию.

2. Анализ практики применения федеральных законов об обеспечении различных аспектов безопасности

В настоящее время в России действует целый ряд федеральных законов, направленных на обеспечение различных аспектов безопасности^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}. Кроме того, находится в стадии обсуждения проект федераль-

¹ Федеральный закон от 28.12.2010 № 390-ФЗ «О безопасности».

² Федеральный закон от 21.12.1994 № 69-ФЗ «О пожарной безопасности».

³ Федеральный закон от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии».

⁴ Федеральный закон от 10.12.1995 № 196-ФЗ «О безопасности дорожного движения».

⁵ Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».

⁶ Федеральный закон от 21.06.1997 № 116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов».

⁷ Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

⁸ Федеральный закон от 09.02.2007 № 16-ФЗ «О транспортной безопасности».

⁹ Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации».

ного закона «О химической безопасности в Российской Федерации».

Следует отметить, что Федеральный закон от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» устанавливает правовые нормы по различным аспектам использования атомной энергии, причем вопросы обеспечения безопасности являются основными.

За прошедшие три десятилетия в стране накоплена достаточная законодательная практика в области обеспечения различных аспектов безопасности, которую необходимо использовать при развитии правовой базы в области радиационной безопасности. Выполненный нами анализ степени соответствия действующего в России Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» современным общепринятым международным подходам, а также накопленной в России правоприменительной практики в других областях обеспечения безопасности показал, что в действующий закон необходимо ввести 12 новых статей, а также внести изменения в 22 статьи. Если учесть, что действующий закон содержит 31 статью, то реализовать нововведения можно лишь путем разработки нового федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

В области обеспечения радиационной, химической и биологической безопасности Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» является «зонтичным» документом, придающим единый смысл этим трем основным видам опасности, требующим регулирования. Основные требования к наиболее важным объектам регулирования устанавливаются по радиационному, химическому и биологическому факторам. При этом в указанном федеральном законе конкретные требования по радиационному, химическому и биологическому факторам не установлены – как правило, требования ограничиваются указанием на необходимость установления норм в санитарных правилах либо в постановлениях Правительства Российской Федерации.

3. Необходимость изменения названия федерального закона в области регулирования радиационной безопасности

Анализ перечисленных выше федеральных законов показал, что все законы нацелены как на регулирование источника опасности, так и на обеспечение безопасности человека. В области обеспечения радиационной безопасности в российском законодательстве функции разделены: Федеральный закон от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» главным образом обеспечивает правовое регулирование технических систем, а Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» регулирует безопасность человека.

Сопоставление этих двух законов наглядно демонстрирует необоснованно зауженное название Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения», из которого следует, что он регулирует радиационную безопасность населения. В области радиационной безопасности, с точки зрения особенностей ограничения дозы облучения, принципиально различаются три категории облучаемых лиц: персонал, население и пациенты. Можно также выделить и такую категорию как «аварийные работники», под которой понимают персонал аварийно-спасательных формирований, для которого применяются другие принципы ограничения дозы облучения.

С учетом сказанного вытекает вывод о необходимости расширения категории лиц, безопасность которых регулирует данный закон. Выходом является не расширение перечня облучаемых лиц в названии закона, а наоборот исключение их из названия закона. Наилучшим вариантом является следующее название закона:

Федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

Принятие такого названия нового закона приведет к созданию триады законов, включающей также:

Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации».

Федеральный закон «О химической безопасности в Российской Федерации» (в настоящее время представлен в виде проекта).

4. Основные положения и элементы нового закона

Новый Федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» должен быть основан на положительном опыте применения в России действующего Федерального закона «О радиационной безопасности населения». Построение и содержание нового закона должны подчеркивать приоритет охраны жизни и здоровья настоящего и будущего поколений людей и охраны окружающей среды от возможного воздействия ионизирующих излучений.

Статьи нового закона должны включать следующие основные элементы:

- нормирование в области обеспечения радиационной безопасности;
- классификацию источников ионизирующего излучения (ИИИ) и радиационных объектов по степени радиационной опасности;
- установление обязательных требований в области обеспечения радиационной безопасности ИИИ;
- лицензирование деятельности и экспертиза безопасности в области использования ИИИ;
- производственный контроль за обеспечением радиационной безопасности;
- радиационный контроль и радиационно-гигиенический мониторинг, включая учет доз облучения населения и профессионального облучения;
- оценку воздействия на окружающую среду и государственную экологическую экспертизу;
- государственный надзор в области обеспечения радиационной безопасности, государственный санитарный надзор за соблюдением субъектами законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия в части обеспечения радиационной безопасности;
- информирование населения о радиационной обстановке и мерах по обеспечению радиационной безопасности.

Ниже более подробно изложены отдельные элементы, которые необходимо раскрыть и усилить в новом федеральном законе с учетом положительного опыта их реализации в указанных выше действующих федеральных законах по различным аспектам безопасности.

5. Информационное обеспечение в области радиационной безопасности

В действующих федеральных законах подобная статья присутствует в Федеральном законе от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» – Статья 44.1. Федеральная государственная информационная система сведений санитарно-эпидемиологического характера. Эта статья введена

в закон в 2021 году и демонстрирует новые подходы к интеграции и обмену данными с информационными системами федеральных органов исполнительной власти для обеспечения наиболее полного и достоверного информирования общества в области безопасности жизнедеятельности.

В Федеральном законе от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» также присутствует Статья 14 «Государственная информационная система в области обеспечения биологической безопасности», в которой поставлена задача управления биологическими рисками, обеспечения обмена информацией между федеральными и региональными государственными органами.

Положительным примером законодательных требований в области создания национальной системы обеспечения безопасности является Проект федерального закона «О химической безопасности в Российской Федерации», в котором сформулированы две статьи:

Статья 10. Национальная система химической безопасности Российской Федерации.

Статья 11. Государственная информационная система в области обеспечения химической безопасности.

В статье 10 указано:

Основными участниками национальной системы химической безопасности являются органы государственной власти, органы местного самоуправления, а также организации, индивидуальные предприниматели.

Общее руководство реализацией государственной политики в области химической безопасности осуществляет Президент Российской Федерации.

Формирование государственной политики в области обеспечения химической безопасности и контроль за ее реализацией осуществляется Советом безопасности Российской Федерации.

Координацию деятельности федеральных органов исполнительной власти и органов государственной власти субъектов Российской Федерации, направленной на реализацию основных задач государственной политики в области обеспечения химической безопасности, осуществляет Правительственная комиссия по вопросам биологической и химической безопасности Российской Федерации.

В статье 11 отмечено, что информационная система в области обеспечения химической безопасности создается в целях управления химическими рисками, обеспечения обмена информацией между федеральными государственными органами, государственными органами субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления при осуществлении их взаимодействия в области обеспечения химической безопасности. Система является неотъемлемой частью национальной системы химической безопасности Российской Федерации и создается путем интеграции с существующими государственными информационными системами и иными информационными ресурсами.

Формулировки статей 10 и 11 следует принять в качестве примера при законодательном обеспечении создания в России государственной национальной системы радиационной безопасности. Эта система должна быть нацелена на преодоление угроз различного характера.

6. Нормативное правовое регулирование в области безопасности. Государственное нормирование в области обеспечения радиационной безопасности

Во всех анализируемых законах указанному комплексу требований уделено значительное внимание. При

этом следует подчеркнуть, что в законах установлены правовые нормы без указания конкретных количественных ограничений.

В отличие от вышеуказанных законов Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» в Ст. 9 «Государственное нормирование в области обеспечения радиационной безопасности» устанавливает количественные значения дозовых пределов. Это единственный прецедент среди федеральных законов, который можно понять, если учесть политическую обстановку в момент его принятия. В обществе в тот период наблюдалось значительное психологическое напряжение, обусловленное последствиями аварии на Чернобыльской АЭС. Поэтому было важно закрепить в федеральном законе более жесткие дозовые пределы. За прошедшие почти 30 лет эти нормативы полностью включены в российскую нормативную и методическую базы, повсеместно применяются на практике. Более того, фактические значения дозы облучения большей части персонала атомной отрасли гораздо ниже установленных законом пределов.

Поэтому представляется правильным привести федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» к виду, принятому во всех действующих федеральных законах: в законах устанавливаются правовые нормы, а конкретные числовые параметры устанавливаются в подзаконных нормативных актах. Для радиационного фактора таким подзаконным нормативным актом являются Нормы радиационной безопасности, которые должны утверждаться постановлением Правительства РФ, т.к. они действуют на федеральном уровне.

7. Социальная защита персонала и личного состава аварийных формирований

В ряде действующих федеральных законов большое внимание уделено вопросам защиты (социальной, правовой, экономической) персонала и личного состава. В частности, в ФЗ «О пожарной безопасности» этому вопросу посвящен отдельный блок статей.

В других федеральных законах этому вопросу также уделяется внимание – часто в виде ссылок на другие законы.

В Федеральном законе от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения», в статьях 25 и 26 сформулированы меры социальной поддержки граждан, проживающих на территориях, прилегающих к организациям, осуществляющим деятельность с использованием источников ионизирующего излучения, а также права граждан на возмещение вреда, причиненного их жизни и здоровью, обусловленного облучением в результате радиационной аварии, и на возмещение причиненных им убытков. Безусловно, все перечисленные меры социальной поддержки граждан необходимо включить в новый Федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации». Но не менее важно изложить в новом законе права персонала на социальную поддержку, на высокотехнологическую медицинскую помощь, на реабилитационные мероприятия и мероприятия по продлению профессионального долголетия.

На персонал штатных и нештатных аварийных формирований необходимо распространить все положения Федерального закона от 22.08.1995 № 151-ФЗ «Об аварийно-спасательных службах и статусе спасателей». Положения этого закона нужно также распространить на специалистов различного профиля, привлекаемых к аварийно-спасательным работам в случае радиационной аварии.

При этом важным представляется принцип, сформулированный ведущими советскими и российскими специалистами: социальные льготы и преференции должны назначаться не за фактический вред (полученную дозу облучения, поступление в организм радиоактивных веществ и др.), а за потенциальный вред, определяемый на основе оценок риска радиационного воздействия при неблагоприятном стечении обстоятельств, но который может быть существенно уменьшен путем правильной организации работы, применением средств защиты и дистанционного оборудования. Именно такой подход позволяет добиться заинтересованности каждого работника в уменьшении фактического радиационного воздействия даже при работе во вредных и опасных условиях труда. Отход от этого принципа неизбежно приведет к росту дозы облучения персонала и другим неблагоприятным последствиям.

8. Органы регулирования и надзора за обеспечением радиационной безопасности

Особенность российской системы обеспечения радиационной безопасности – наличие в России нескольких органов регулирования и надзора за обеспечением радиационной безопасности:

Орган, уполномоченный осуществлять регулирование и надзор в области радиационно-гигиенических аспектов обеспечения радиационной безопасности, за исключением особо ядерно-опасных и радиационно-опасных объектов (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Роспотребнадзор).

Орган, уполномоченный осуществлять регулирование (частично) и надзор в области радиационно-гигиенических аспектов обеспечения радиационной безопасности на особо ядерно-опасных и радиационно-опасных объектах (Федеральное медико-биологическое агентство – ФМБА России – по утвержденному списку объектов).

Орган, уполномоченный осуществлять регулирование и надзор в области технических аспектов обеспечения радиационной безопасности в отношении объектов использования атомной энергии и организаций, осуществляющих деятельность в области использования атомной энергии, за исключением деятельности по разработке, изготовлению, испытанию, эксплуатации и утилизации ядерного оружия и ядерных энергетических установок военного назначения (Федеральная служба по экологическому, технологическому и атомному надзору – Ростехнадзор).

Орган, уполномоченный осуществлять надзор в области ядерной и радиационной безопасности при разработке, изготовлении, испытании, эксплуатации, хранении и утилизации ядерного оружия и ядерных энергетических установок военного назначения и в области физической защиты ядерных материалов, ядерных установок и пунктов хранения ядерных материалов на ядерных объектах (Госкорпорация «Росатом»).

Орган, уполномоченный осуществлять надзор в области ядерной и радиационной безопасности при разработке, изготовлении, испытании, эксплуатации, хранении и утилизации ядерного оружия и ядерных энергетических установок военного назначения и в области физической защиты ядерных материалов, ядерных установок и пунктов хранения ядерных материалов на ядерных объектах (Управление государственного надзора за ядерной и радиационной безопасностью Министерства обороны Российской Федерации – УГН ЯРБ Минобороны России).

Столь сложная система органов регулирования и надзора в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности требует, с одной стороны, четкого разделения сфер ответственности и полномочий, а с другой стороны – организации взаимодействия указанных органов регулирования и надзора.

В настоящее время в соответствии со ст. 38 и ст. 39 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», право разработки и утверждения санитарных правил в области обеспечения радиационной безопасности, в том числе на особо ядерно- и радиационно-опасных объектах, находящихся в зоне ответственности ФМБА России, относится исключительно к компетенции Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Это несоответствие установленных полномочий и реальных механизмов их реализации должно быть устранено в Федеральном законе «О радиационной безопасности в Российской Федерации», в Федеральном законе «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», а также в «Положении о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» путем предоставления ФМБА России права утверждения санитарных правил и гигиенических нормативов в пределах своих полномочий.

9. Аварийное реагирование. Защита персонала и населения при авариях

Практически во всех анализируемых законах вопросам предотвращения аварий и аварийного реагирования уделяется большое значение. В новой редакции Федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации» при разработке главы по действиям в аварийной ситуации необходимо, с одной стороны, сохранить преемственность с действующими и оправдавшими себя на практике федеральными законами, но с другой стороны учесть новые международные подходы, реализованные в документах МКРЗ и МАГАТЭ [9, 10].

В действующем Федеральном законе от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» установлен предел дозы облучения граждан, привлекаемых к ликвидации последствий радиационной аварии (спасателей), – не более 200 мЗв. В современных документах МАГАТЭ допускается существенно более высокая доза облучения спасателей. Так, в Руководстве по безопасности GSG-2 [11] признано возможным в случае действий по спасению жизни пострадавших получение «аварийным работником» дозы 500 мЗв.

Необходимо также учесть следующие новые обстоятельства, которые существенно изменяют всю систему аварийного реагирования. Согласно принятому в настоящее время подходу в Федеральном законе от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» основная практическая часть реагирования на радиационную аварию возложена на владельца источника ионизирующего излучения (эксплуатирующую организацию) и на организацию, осуществляющую транспортирование источника. Аналогичный подход принят в Федеральном законе от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».

Однако реальная обстановка требует законодательной проработки ситуации, когда владелец источника отсутствует или его очень трудно установить: при обнаружении бесхозного источника, при транспортной радиационной аварии, а также в случае совершения террористического акта с использованием радиоактивных ве-

ществ и источников ионизирующих излучений. В этом случае первоочередные действия по спасению людей, оказанию помощи пострадавшим, локализации радиоактивного загрязнения и ликвидации последствий аварии должны выполняться региональными и местными аварийными службами под руководством региональных органов власти. Безусловно, к этим работам должны быть привлечены штатные и нештатные аварийные формирования Госкорпорации «Росатом», но условия их участия в аварийных работах должны быть законодательно установлены.

10. Медицинское облучение

В новой редакции Федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации» необходимо очень точно сформулировать объективную дилемму: пациент вправе дать согласие на медицинские диагностические или терапевтические процедуры с радиационным воздействием, приняв на себя риск отдаленных последствий, обусловленных полученной дозой облучения, или отказаться от указанных радиационных процедур, приняв на себя риск усугубления протекания заболевания в связи отсутствием уточненного диагноза и адекватного лечения.

Необходимо изложить в законе основные законодательные положения об ответственности государства (в лице медицинского учреждения) в обеспечении оптимальной дозы облучения (в том числе и путем применения различных средств защиты от излучения), в обеспечении оптимальной работы оборудования для

получения требуемого диагностического или терапевтического эффекта при минимальной дозе облучения.

Заключение

Новый федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» должен вобрать в себя весь положительный опыт практического применения действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» и других российских законов, регулирующих различные аспекты обеспечения безопасности человека в различных сферах его деятельности.

Новый закон должен исходить из безусловного приоритета охраны жизни и здоровья настоящего и будущего поколений людей и охраны окружающей среды от возможного воздействия радиации. С этой целью новый закон должен в полной мере реализовать современную систему понятий, принципов и механизмов обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и пациентов, а также обеспечить взаимодействие объектов, на которых осуществляется деятельность с применением источников ионизирующего излучения, и объектов инфраструктуры в области обеспечения радиационной безопасности.

Для практической реализации новых подходов необходимо обеспечить связь федерального закона с другими нормативными актами, устанавливающими конкретные нормативы и требования в области обеспечения радиационной безопасности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Ключков В.Н., Барчуков В.Г. К дискуссии о внесении изменений в федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 3. С. 77-8. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78.
2. Кочетков О.А., Ключков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М. Общие принципы правового и нормативно-методического регулирования радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 19–26. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26.
3. Стойбер К., Бер А., Пельцер Н., Тонхаузер В. Справочник по ядерному праву. Вена: Международное агентство по атомной энергии, 2006. ISBN 92-0-402506-9.
4. Справочник по ядерному праву. Имплементирующее законодательство / Под ред. Стойбер К., Шерф А., Тонхаузер В., Мария де Лурдес Вес Кармона. Вена: МАГАТЭ, 2010. ISBN 978-92-0-204210-0.
5. Nuclear Law Bulletin. Nuclear Energy Agency. Organisation for Economic Co-Operation and Development.
6. Курбанов Р.А., Бабуринов С.Н. Правовое регулирование атомной энергетики в ЕС // Международное право и международные организации. 2012. № 3. С. 98–115.
7. Мисатюк Е.В. Правовое регулирование предпринимательских отношений в атомной энергетике Соединенных Штатов Америки: Дис. ... канд. юрид. наук. Российская академия наук. Институт государства и права. М., 2012. 216 с.
8. Мисатюк Е.В., Иойрыш А.И. Атомное право России. М.: Российский федеральный ядерный центр – ВНИИЭФ, 2018. 364 с.
9. Публикация 103 МКРЗ / Пер с англ.; под ред. Киселёва М.Ф., Шандалы Н.К. М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. ISBN 978-5-9900350-6-5.
10. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности // Серия норм безопасности МАГАТЭ, № GSR Part 3. Вена: МАГАТЭ, 2015.
11. Критерии для использования при обеспечении готовности и реагирования в случае ядерной или радиологической аварийной ситуации: общее руководство по безопасности // Серия норм МАГАТЭ по безопасности, № GSG-2. Вена: МАГАТЭ, 2012. ISBN 978-92-0-424810-4.

REFERENCES

1. Shinkarev S.M., Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Barchukov V.G. To the Discussion on Amendments to the Federal Law of 09.01.1996 N 3-FL "On Radiation Safety of the Public". *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:77-78. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78 (In Russ.).
2. Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Samoylov A.S., Shandala N.K., Barchukov V.G., Shinkarev S.M. General Principles of Legal, Standard and Methodical Regulation of Radiation Safety. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;1;19-26. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26 (In Russ.).
3. Stoiber C., Baer A., Pelzer N., Tonhauser W. Handbook on Nuclear Law. Vienna, IAEA, 2003. ISBN 92-0-105703-2.
4. Handbook on Nuclear Law: Implementing Legislation. Ed. Stoiber C., Cherf A., Tonhauser W., Maria de Lourdes Vez Carmona. Vienna, IAEA, 2010. ISBN 978-92-0-103910-1.
5. Nuclear Law Bulletin. Nuclear Energy Agency. Organisation for Economic Co-Operation and Development.
6. Kurbanov R.A., Baburin S.N. Legal Regulation of Atomic Energetics in the EU. *Mezhdunarodnoye Pravo i Mezhdunarodnyye Organizatsii* = International Law and International Organizations. 2012;3;98-115 (In Russ.).
7. Misatyuk E.V. *Pravovoye Regulirovaniye Predprinimatelskikh Otnosheniy v Atomnoy Energetike Soyedinennykh Shtatov Ameriki* = Legal Regulation of Business Relationship in Atomic Energetics of the United States of America. Diss. Candidate's thesis in Law Sciences. Russian Academy of Sciences. Institute of State and Law. Moscow Publ., 2012, 216 p. (In Russ.).
8. Misatyuk E.V., Ioyrysh A.I. *Atomnoye Pravo Rossii* = Russian Nuclear Law. Moscow Publ., 2018, 364 p. (In Russ.).
9. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP. 2007;37:2-4.
10. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2014.
11. Criteria for Use in Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. General Safety Guide. IAEA Safety Standards Series No. GSG-2. IAEA, Vienna, 2011. ISBN 978-92-0-107410-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 27.12.2023.

Н.К. Шандала, С.М. Киселев, В.А. Серегин, А.А. Филонова, Д.В. Исаев

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ОБЪЕКТОВ И ТЕРРИТОРИЙ ЯДЕРНОГО НАСЛЕДИЯ И ЗАДАЧИ НА БУДУЩЕЕ

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

Контактное лицо: Наталия Константиновна Шандала, e-mail: shandala-fmbc@bk.ru

РЕФЕРАТ

Рассмотрены и охарактеризованы основные достижения в одном из ведущих направлений деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – санитарно-гигиеническое обеспечение радиационной безопасности при обращении с ядерным наследием Российской Федерации. Представлена современная методология радиационно-гигиенического мониторинга, ставшая надежным залогом адекватного ответа на текущие вызовы, связанные с функционированием пунктов временного хранения ОЯТ и РАО на Северо-западе России. Отдельное внимание уделено актуальным вопросам радиационно-гигиенического обследования прибрежной части районов проживания населения Арктической зоны РФ и разработке регулирующих документов. Определены перспективы дальнейшего развития исследований в целях совершенствования радиационной безопасности.

Ключевые слова: ядерная и радиационная безопасность, ядерное наследие, радиационно-гигиенический мониторинг, население, персонал, радионуклиды, дозы облучения, регулирующие документы

Для цитирования: Шандала Н.К., Киселев С.М., Серегин В.А., Филонова А.А., Исаев Д.В. Научно-методическое сопровождение санитарно-эпидемиологического надзора при реабилитации объектов и территорий ядерного наследия и задачи на будущее // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 30–37. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-30-37

N.K. Shandala, S.M. Kiselev, V.A. Seregin, A.A. Filonova, D.V. Isaev

Scientific and Methodological Support of Health and Epidemiological Supervision during the Remediation of Nuclear Legacy Facilities and Sites and Tasks for the Future

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

Contact person: Nataliya K. Shandala, e-mail: shandala-fmbc@bk.ru

ABSTRACT

The article deals with and characterizes the main achievements in one of the leading areas in the activities of the SRC-FMBC – medical and health physics support of radiation safety when managing the nuclear legacy of the Russian Federation. An advanced methodology for radiation and health physics monitoring is presented, which has become a reliable guarantee of an adequate response to current challenges associated with the operation of sites for spent nuclear fuel and radioactive waste temporary storage in the Northwest Russia. Special attention is paid to topical issues of radiation and health physics survey of the coastal part of the areas inhabited by the population of the Arctic zone of the Russian Federation and the development of regulatory documents. Prospects for further development of research in order to improve radiation safety have been identified.

Keywords: nuclear and radiation safety, nuclear legacy, radiation and health physics monitoring, population, personnel, radionuclides, doses, regulatory documents

For citation: Shandala NK, Kiselev SM, Seregin VA, Filonova AA, Isaev DV. Scientific and Methodological Support of Health and Epidemiological Supervision during the Remediation of Nuclear Legacy Facilities and Sites and Tasks for the Future. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):30–37. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-30-37

В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (далее – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) накоплен многолетний опыт в области радиационно-гигиенического сопровождения работ по обращению с ядерным наследием на предприятиях, акваториях и территориях, расположенных в Северо-западном и Дальневосточном регионах, а также прибрежной полосе Арктической зоны Российской Федерации. Исследовательские работы были посвящены совершенствованию эколого-гигиенических основ радиационной защиты населения и радиационной безопасности персонала, изучению состояния здоровья. Эти направления развивались в рамках ряда Федеральных целевых программ (ФЦП) и международного сотрудничества.

Цель настоящей статьи: обобщить основные результаты радиационно-гигиенических исследований, послуживших основой совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора при обращении с ядерным наследием, и выявить актуальные перспективные задачи в проблеме обеспечения радиационной безопасности персонала и населения, наметив пути их решения.

В период 2000–2022 гг. коллектив отдела радиационной безопасности населения ФМБЦ им. А.И. Бурназяна участвовал в выполнении научно-исследовательских работ и мероприятий двух ФЦП: «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности» и «Промышленная утилизация вооружения и военной техники ядерного комплекса», в рамках которых решались проблемы радиационной безопасности и защиты персонала, населения и окружающей среды в случае обращения с ядерным наследием России и необходимости вывода из эксплуатации ряда объектов военно-морской техники.

В период 2000–2022 гг. коллектив отдела радиационной безопасности населения ФМБЦ им. А.И. Бурназяна участвовал в выполнении научно-исследовательских работ и мероприятий двух ФЦП: «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности» и «Промышленная утилизация вооружения и военной техники ядерного комплекса», в рамках которых решались проблемы радиационной безопасности и защиты персонала, населения и окружающей среды в случае обращения с ядерным наследием России и необходимости вывода из эксплуатации ряда объектов военно-морской техники.

В результате разработана комплексная система оценки экологического состояния и здоровья населения на территориях расположения объектов бывших береговых технических баз ВМФ России в Северо-западном и Дальневосточном регионах России, позволяющая [1]:

- Получать информацию о состоянии загрязнения производственной и окружающей среды;
- Проводить комплексную гигиеническую оценку воздействия на население техногенных и природных факторов;
- Объективно оценивать состояние здоровья населения.

Методической основой системы является долгосрочный радиационно-гигиенический мониторинг, расширяющий рекомендации социально-гигиенического мониторинга (рис. 1).



Рис. 1. Научно-методическое обеспечение работ по реабилитации радиационно-опасных объектов в Дальневосточном и Северо-западном регионах России

Fig. 1. Scientific and methodological support of remediation of radiation hazardous facilities in the Far-Eastern and Northwest regions of Russia

Исследования, проведенные в районах расположения предприятий, осуществляющих утилизацию атомных подводных лодок и судов атомного технологического обслуживания, включало отбор и анализ проб объектов окружающей среды, растительности и пищевых продуктов местного происхождения для последующего проведения радиохимических и спектрометрических исследований, а также гамма-съёмку территории и акватории. При этом каждый из исследуемых объектов в ЗАТО Фокино, Вилучинск, Александровск и других территориях имел район сравнения, так называемые фоновые районы [2]. В результате были обнаружены очаги локальных радиационных загрязнений; разработаны модули баз данных с результатами исследований и даны рекомендации по оптимизации и корректировке радиационного контроля, проводимого Центрами гигиены и эпидемиологии ФМБА России (рис. 2).

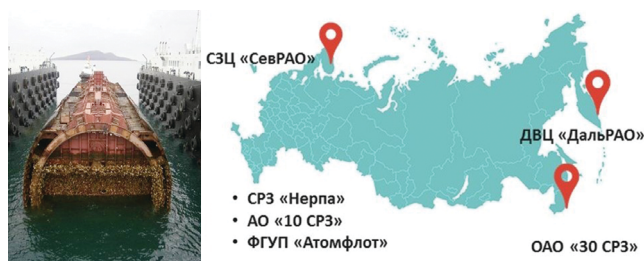


Рис. 2. Объекты исследования радиационно-гигиенической обстановки в районах расположения предприятий, осуществляющих утилизацию и обслуживание АПЛ и судов АТО

Fig. 2. Facilities for surveying the radiation and health physics situation in the areas of enterprises involved in decommissioning, dismantling and servicing nuclear submarines and nuclear service vessels

На основании проведенных исследований по оценке радиационно-гигиенической обстановки и условий труда персонала был разработан пакет нормативно-методической документации по санитарно-гигиеническому

и медицинскому обеспечению работ при утилизации и реабилитации, включающий три руководства; методические указания и рекомендации (рис. 3).

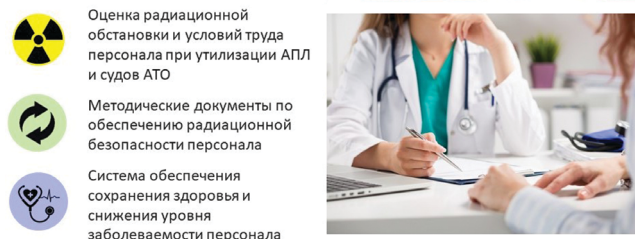


Рис. 3. Совершенствование нормативно-методической документации по санитарно-гигиеническому обеспечению работ по утилизации атомных объектов морской техники

Fig. 3. Enhancing regulatory and methodical documentation on medical and health physics support of decommissioning and dismantling nuclear facilities of marine equipment

Научно-исследовательские работы, выполняемые в течение 20 лет в рамках Соглашения между ФМБА России и Direktoratом радиационной защиты и ядерной безопасности Норвегии (DSA), посвящены развитию регулирования радиационной безопасности на объектах и территориях ядерного наследия Северо-запада России. Исследования были основаны на сборе данных и анализе радиационной обстановки в районах хранения отработавшего ядерного топлива (ОЯТ) и радиоактивных отходов (РАО), образовавшихся при утилизации атомных лодок, накопленных и складированных на пунктах временного хранения (ПВХ) Кольского полуострова (рис. 4).



Рис. 4. Объекты ядерного наследия Кольского полуострова

Fig. 4. Nuclear legacy sites of the Kola Peninsula

В ходе выполнения указанных работ решались следующие задачи:

- Оценка радиологических угроз для определения приоритетных направлений регулирования.
- Детальный анализ радиационной обстановки на площадках, территориях и в окрестности ПВХ ОЯТ и РАО.
- Обеспечение радиационной безопасности персонала и населения.
- Разработка электронных карт и геоинформационных систем.
- Аварийное реагирование, противоаварийные учения и тренировки.
- Культура безопасности в части мониторинга риска нарушения профессиональной надёжности персонала.
- Разработка регулирующих документов.
- Оптимизация радиационной защиты.

Современный этап ликвидации ядерного наследия в Северо-западном регионе характеризуется интенсив-

ным развитием инфраструктуры по обращению с ОЯТ и РАО. Возрастающие масштабы и сложность работ по обращению с ОЯТ (губа Андреева), переработка и кондиционирование РАО (губа Сайда), выгрузка ОЯТ из реакторов с жидкометаллическим теплоносителем (пос. Гремиха), временное хранение ОЯТ («Атомфлот»), определили необходимость применения комплексного подхода в процессе функционирования комплекса предприятий, задействованных в реабилитации ядерного наследия. Работа по проектам «Оценка угроз», проводимая 1 раз в 7 лет, начиная с 2014 г., позволила нам определить приоритеты имеющихся угроз при регулировании радиационной безопасности. Исследования отличаются комплексностью оценки как радиологических, так и не радиологических рисков для населения и окружающей среды. Например, в 2021 г. была проведена сравнительная оценка рисков состояния загрязнения окружающей среды в районах расположения предприятий ФГУП «Атомфлот» и СЗЦ «СевРАО» - филиала ФГУП «ФЭО», задействованных в обращении с ОЯТ и РАО.

Радиационно-гигиенический мониторинг

Результаты 6945 измерений мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на территории ПВХ в губе Андреева, проведенных в 2022 г., показаны на рис. 5. Полученные результаты позволяют констатировать, что к настоящему времени МАЭД ГИ изменяется в диапазоне 0,03–150,0 мкЗв/ч, при этом наиболее высокие значения зафиксированы в районе здания № 5, где в одиннадцати точках МАЭД ГИ превышала 150 мкЗв/ч.

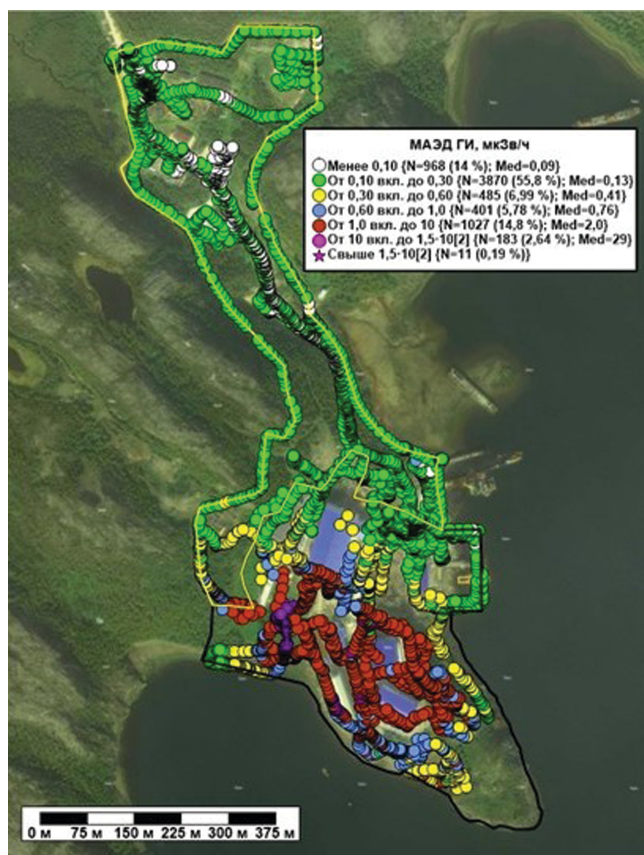


Рис. 5. Мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на территории ПВХ в губе Андреева в 2022 г. Объекты ядерного наследия Кольского полуострова

Fig. 5. Gamma ambient dose equivalent rate (ADER) within the site for temporary storage at Andreeva Bay in 2022. Nuclear legacy facilities of the Kola Peninsula

Интерполированные значения МАЭД ГИ, получаемые ежегодно на протяжении 20-летнего периода исследований, позволили построить картограмму, характеризующую динамику изменений МАЭД ГИ на промплощадке и в санитарно-защитной зоне ПВХ в губе Андреева за 2008–2022 гг. [3] (рис. 6).

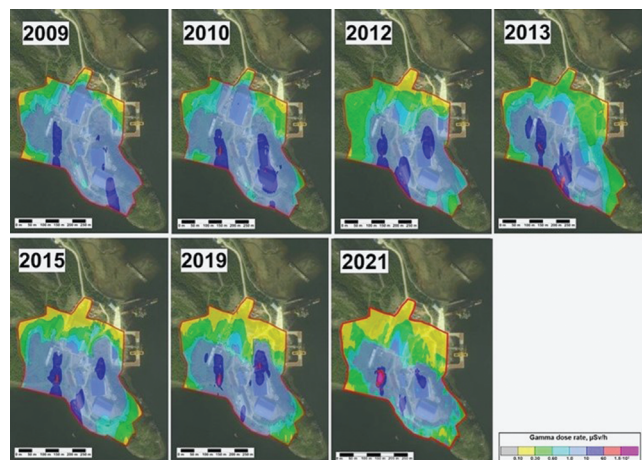


Рис. 6. Динамика показателей МАЭД ГИ на промплощадке и в санитарно-защитной зоне ПВХ в губе Андреева за 2008–2022 гг.

Fig. 6. Dynamics of ADER indicators at the industrial site and in the health protection zone of the site for temporary storage at Andreeva Bay for 2008–2022

Как видно из данных рис. 6, отмечается положительная динамика изменений МАЭД ГИ, сопровождающаяся сокращением площади радиоактивного загрязнения, что связано с результатами проводимых на территории промплощадки реабилитационных работ.

В табл. 1 приведены удельные активности ^{90}Sr и ^{137}Cs в объектах окружающей среды на ПВХ в губе Андреева по состоянию на 2022 г. Как следует из представленных данных, уровни загрязнения исследуемых проб, отобранных в районе пирса и у здания № 5, существенно превышают фоновые региональные показатели исследуемых видов объектов окружающей среды.

Таблица 1

Удельная активность ^{90}Sr и ^{137}Cs в объектах окружающей среды на ПВХ в губе Андреева в 2022 г.

The specific activity of ^{90}Sr and ^{137}Cs in environmental media of the site for temporary storage at Andreeva Bay over 2022

Место отбора	Вода морская, Бк/л		Донные отложения, Бк/кг		Водоросли, Бк/кг	
	^{90}Sr	^{137}Cs	^{90}Sr	^{137}Cs	^{90}Sr	^{137}Cs
Устье ручья, здание № 5	0,2	0,3	5,0–16,0	18,0–360,0	11,0–15,0	1,2–140,0
Акватория у пирса	0,03	0,04	2,0–17,0	12,0–160,0	13,0–18,0	2,9–10,0
Фон по региону	0,004	0,003	0,1–2,0	1,0–5,0	<0,4	<0,2

Удельная активность техногенных радионуклидов в пробах объектов окружающей среды, отобранных на различных участках территории, по годам 20-летних исследований мало отличается: в 2022 г. содержание как ^{90}Sr , так и ^{137}Cs остается на уровне значений, полученных в предыдущие периоды исследований.

Оценена миграционная способность радионуклидов и формы их нахождения в объектах окружающей среды. Так, в почве в подвижной форме находится 90 % ^{90}Sr и 30 % ^{137}Cs , в донных отложениях – 75 % ^{90}Sr и 60 % ^{137}Cs .

Исследования загрязненности морской акватории в районе старого пирса зафиксировали наличие ^{60}Co в пробах донных отложений, причем локация мест загрязнения совпадала с локацией загрязнения ^{137}Cs [4].

Химический мониторинг

Особенности миграции ^{90}Sr и ^{137}Cs поставили задачу изучить радиационное состояние подземной воды, а также оценить её загрязнение нерадиационными химическими агентами. Динамические исследования подземной воды из скважин показали, что содержание ^{137}Cs и ^{90}Sr значительно превышают уровни вмешательства, установленные в Нормах радиационной безопасности для питьевой воды. По сравнению с радиоактивным загрязнением, химическое загрязнение той же подземной воды более рассеяно по локализации. Для тяжелых металлов 2-ого класса опасности отмечены многократные случаи превышения гигиенических нормативов для питьевой воды и рыбохозяйственной деятельности: концентрации свинца, ртути и ряда других химических элементов превышались в 2–4 раза (рис. 7).

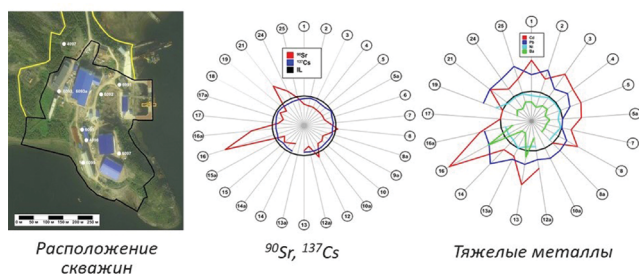


Рис. 7. Исследования физико-химических показателей в пробах воды из контрольных скважин на промплощадке ПВХ в губе Андреева в 2016–2022 гг.

Fig. 7. Studies of physical and chemical parameters in water samples from monitoring wells at the industrial site of the site for temporary storage at Andreeva Bay in 2016–2022

Биологический мониторинг

Для комплексной оценки санитарно-эпидемиологической обстановки был апробирован метод биоиндикации, основанный на определении биологически и экологически значимых природных и антропогенных нагрузок на основе реакций растений непосредственно в среде обитания. Этот перспективный прием оценки состояния окружающей среды с использованием Аллиум-теста позволил выявить генотоксичность (способность среды влиять на структурно-функциональное состояние генетического аппарата) лука как тест-объекта. Биотестирование образцов почвы и подземной воды из скважин провели на 1000 проросших луковиц, изучая 34970 клеток придаточных корней лука в 180 препаратах. Согласно полученным данным, вода из наблюдательных скважин обладает мутагенной активностью: частота аберрантных клеток в тест-объекте достоверно превышала уровень спонтанных нарушений хромосом в контроле (рис. 8).

В качестве одного из критериев состояния окружающей среды при осуществлении биологического мониторинга на промышленной площадке и в зоне наблюдения ПВХ в губе Андреева использовали индекс флуктуирующей асимметрии, отражающий ненаправленные отклонения от строгой билатеральной симметрии растительности (рис. 8). Оценка индекса флуктуирующей асимметрии 540 листьев березы, отобранных около здания № 5, и 223 листьев из зоны наблюдения показала, что в максимально загрязненном районе ПВХ он соответству-

Биоиндикация - Allium-test



Флуктуирующая асимметрия



Рис. 8. Применение методов биологического мониторинга для оценки техногенного загрязнения окружающей среды на ПВХ в губе Андреева

Fig. 8. Application of biological monitoring methods to assess manmade environmental contamination of the site for temporary storage at Andreeva Bay

ет критическому состоянию загрязнения окружающей среды, а состояние зоны наблюдения оценивается как «существенное отклонение от нормы».

Для структурирования радиационно-гигиенической информации и анализа изменений состояния загрязненности окружающей среды в ходе реабилитационных мероприятий разработана информационно-аналитическая система (ИАС), включающая подробные базы данных радиационных параметров, обсуждаемых выше.

Радиационная безопасность персонала

В «Основах государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу» указывается, что одной из целей является поддержание в соответствии с принципами нормирования, обоснования и оптимизации на возможно низком уровне риска радиационного воздействия на персонал, осуществляющий эксплуатацию объектов использования атомной энергии в мирных и оборонных целях. Исследование условий труда персонала на ПВХ с последующей оценкой доз облучения в зависимости от вида работ явилось основанием разработки ряда регулирующих документов по надзору за обеспечением радиационной безопасности. Была обоснована также необходимость дальнейшей разработки новых рекомендаций, в том числе, по безопасному проведению работ при удалении некондиционного ОЯТ с ПВХ в губе Андреева.

В целом, особое внимание, связанное с прогнозируемыми высокими дозозатратами персонала, уделяется вопросам подготовки к вывозу и непосредственно процессу вывоза ОЯТ, а также работам по сбору просыпей ОЯТ из бывших бассейнов выдержки. В 2009–2013 гг. на ПВХ в губе Андреева были осуществлены «пробные» вывозы первых партий ОЯТ на танкере «Серебрянка». При этом фактические дозы персонала составили чуть более 1 % от прогнозных показателей и не превышали контрольных уровней. Соответственно, данные операции не могли и не повлияли с точки зрения дополнительных дозовых нагрузок на население. Максимальные дозы облучения персонала не превышали 4 мЗв/год. В этот период времени проводился также вывоз ОЯТ с территории ПВХ в поселке Гремиха, который к 2015 г. практически был завершен. 27 июня 2017 г. стартовали широкомасштабные работы по удалению ОЯТ с территории ПВХ в губе Андреева, откуда контейнеровоз «Россита» доставил в Мурманск первую партию транспортно-упаковочных контейнеров с ОЯТ. С начала работ

во ФГУП «Атомфлот» уже передано более 700 отработанных топливно-выделяющих сборок из 21 тыс., хранящихся на объекте.

На рис. 9 приведена пятилетняя динамика средних индивидуальных эффективных доз облучения персонала группы А, начиная с 2014 г., т.е. периода завершения интенсивного обращения с ОЯТ на ПВХ в поселке Гремиха, и начала больших работ в губе Андреева и в губе Сайда.

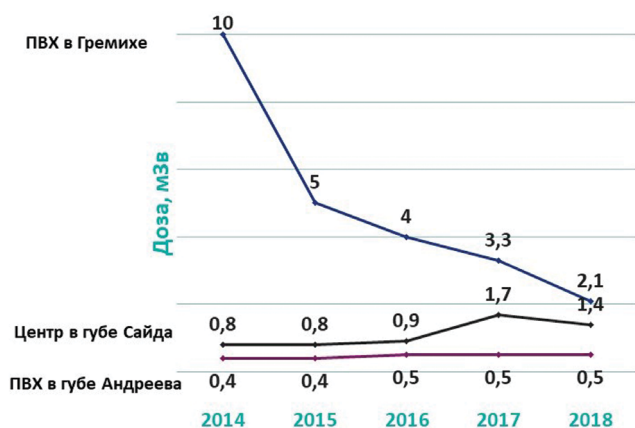


Рис. 9. Средние дозы облучения персонала группы А на ПВХ в поселке Гремиха, в губе Андреева и центре длительного хранения в губе Сайда за период 2014–2019 гг.

Fig. 9. Average occupational doses of exposure to group A personnel at site for temporary storage in Gremikha village, Andreeva Bay and long-term storage facility in Saida Bay over the period 2014–2019

В табл. 2 представлены индивидуальные эффективные дозы облучения персонала группы А по результатам индивидуального дозиметрического контроля, проводимого на ПВХ в губе Андреева, поселке Гремиха и в губе Сайда в 2022 г. Для определения индивидуальной эффективной дозы использовались:

- Автоматизированный комплекс индивидуального дозиметрического контроля (АКИДК-301) в комплекте с дозиметрами ДВГ-01, ДВГН-01 на основе термoluminescentного метода.
- Установка спектрометрическая МКС-01А «Мультирад-гамма» «СИЧ» для определения состава и измерения активности гамма-излучающих нуклидов в теле человека и критическом органе спектрометрическим методом.
- Прямопоказывающие индивидуальные дозиметры ДКС-АТ3509, ДВС-02Д на основе измерения импульсов, генерируемых в полупроводниковом детекторе под воздействием рентгеновского, гамма- и нейтронного излучения.

Как следует из данных табл. 2, превышение индивидуальных эффективных доз облучения персонала свыше 50 мЗв/год не зафиксировано. Следует также отметить, что за все годы исследований на рассматриваемых объектах не было зафиксировано превышения суммарной индивидуальной эффективной дозы облучения персонала группы А сверх нормируемой НРБ 1999/2009 величины.

Научно-техническая поддержка при решении задач по оценке и анализу состояния радиационной безопасности персонала осуществляется с помощью специально разработанной ИАС [5], позволяющей:

- Определять зоны, в которых радиационная обстановка известна с наибольшей неопределенностью, т.е. необходима дополнительная радиационная разведка.

Таблица 2

Индивидуальные эффективные дозы облучения персонала группы А, находящегося на индивидуальном дозиметрическом контроле в 2022 г.
Individual effective occupational doses of group A personnel under individual dose monitoring in 2022

№ п/п	Подразделение СЗЦ «СевРАО» – филиала ФГУП «ФЭО»	Число контролируемых лиц, чел.	Число лиц, получивших годовую эффективную дозу облучения, чел.					Средняя годовая доза, мЗв
			<1 мЗв	1–2 мЗв	2–5 мЗв	5–20 мЗв	20–50 мЗв	
1	Отделение Губа Андреева	75	46	11	17	1	0	1,21
2	Отделение Гремиха	64	24	32	6	2	0	1,53
3	Отделение Сайда-Губа	143	129	3	8	3	0	0,58
Итого		282	199	46	31	6	0	0,96

- Прогнозировать индивидуальные дозы облучения персонала.
- Осуществлять локализацию областей, вносящих максимальный вклад в дозу облучения.
- Оптимизировать транспортные потоки при эвакуации персонала в зоне возможной радиационной аварии.
- Оптимизировать дозовые нагрузки при передвижении персонала и при проведении работ по выгрузке ОЯТ.
- Давать оптимальные рекомендации по проведению радиационного контроля на промплощадке и в сооружениях.

Противоаварийная готовность

Высокий потенциал опасности накопленных ОЯТ и РАО, необходимость проведения работ в нестандартных условиях требуют совершенствования системы аварийной готовности и реагирования в направлении минимизации последствий возможных аварийных ситуаций. За годы сотрудничества с DSA было проведено четыре международных противоаварийных учения на ПВХ в губе Андреева.

Один из аспектов деятельности ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в Арктической зоне в настоящее время – это участие в противоаварийных учениях серии «Арктика», которые регулярно проводятся на территории Северо-запада РФ и служат целям повышения противоаварийной готовности и медицинского реагирования на возможные чрезвычайные, нештатные ситуации, которые могут произойти на объектах ядерного наследия. На этих учениях совершенствуется не только организация взаимодействия участников аварийного реагирования, но и отрабатывается широкий комплекс задач по оказанию медицинской помощи пострадавшим и проведению санитарно-гигиенических мероприятий при ликвидации последствий аварии. На одном из учений в качестве технологического сценария радиационной аварии был выбран инцидент, связанный с внешним воздействием на атомный ледокол, находящийся у причала на территории ФГУП «Атомфлот», вследствие чего произошла разгерметизация первого контура с потерей теплоносителя и повреждение активной зоны одного из реакторов ЯЭУ. Медицинский сценарий предусматривал отработку организации этапов оказания неотложной помощи пострадавшим в догоспитальный период, действия медицинских специалистов учреждений ФМБА России, а также

проведение мероприятий психологической поддержки персонала, привлекаемого к аварийно-спасательным и другим неотложным работам [6].

Разработка регулирующих документов

На базе полученных результатов радиационно-гигиенического мониторинга и оценки состояния радиационной безопасности персонала и населения разрабатывались специальные методические документы, предназначенные для органов и учреждений ФМБА России. В этих документах содержатся требования к радиационной безопасности персонала и населения, индивидуальному дозиметрическому контролю, обращению с РАО, экологической реабилитации территорий. Опираясь на российский опыт регулирования и полученные результаты научных исследований, был разработан ряд международных документов для объектов ядерного наследия (рис. 10).



Рис. 10. Нормативно-методические документы в области надзора и контроля радиационной безопасности на объектах ядерного наследия
Fig. 10. Regulatory and methodical documents in the field of supervision and control of radiation safety at nuclear legacy sites

Проблема затопленных ядерно- и радиационно-опасных объектов

Учитывая активное присутствие человека в Арктической зоне, а также увеличение грузооборота по Северному морскому пути, особое внимание направлено на радиационную обстановку и радиологические проблемы, которые присутствуют в регионе. С 2020 г. ведутся рабо-

ты по мониторингу радиационной обстановки на территориях проживания населения, ближайших к объектам затопления ядерно- и радиационно-опасных объектов в Карском и Баренцевом морях Арктики. Согласно Основам государственной политики Российской Федерации в Арктической зоне на период до 2035 г., утвержденным Президентом Российской Федерации, проблема затопленных и затонувших объектов с ОЯТ и РАО требует поэтапного решения, в том числе, подъем таких объектов и их перевод в ядерно- и радиационно- безопасное состояние (рис. 11).

Радиационно-гигиеническое обследование прибрежной зоны районов проживания населения близлежащих к объектам затопления ядерно- и радиационно-опасных объектов – села Териберка, острова Кильдин и поселка Амдерма – включало исследование МАЭД, гамма-спектрометрическое и радиохимическое изучение содержания радионуклидов (^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{226}Ra , ^{232}Th , ^{235}U) во всех объектах наземной и морской среды, а также в местных пищевых продуктах [7]. В результате показано:

- Средние значения МАЭД на исследуемых территориях не превышают среднегодовые значения, характерные для данных регионов.
- Содержание техногенных радионуклидов в окружающей наземной среде и прибрежной морской акватории находится на уровне глобальных выпадений.
- Доза внешнего облучения формируется за счет источников природного облучения. Вклад техногенного облучения составляет 0,7 %.
- Разработана и запатентована База данных с результатами исследований радиационной обстановки для каждой территории.

Таким образом, по результатам работ получены «фоновые» показатели радиационно-гигиенической обстановки до начала работ по подъему затопленных объектов, что позволит в дальнейшем оценить последствия планируемых реабилитационных мероприятий в этом районе Арктической зоны и представить информационные материалы для заинтересованной общественности. В дальнейшем необходима организация санитарно-эпидемиологического надзора за состоянием радиационной безопасности на всех этапах реализации предстоящих работ.

Ядерное наследие в Арктической зоне - затопленные и затонувшие радиационно-опасные объекты, несущие радиационный риск для населения и окружающей среды



Рис. 11. Радиационно-гигиенический мониторинг в районах затопленных ядерно- и радиационно-опасных объектов
Fig. 11. Radiation and health physics monitoring in the area of flooded nuclear and radiation hazardous facilities

Заключение

На основании вышеизложенного сформулированы следующие особенности санитарно-эпидемиологического надзора на объектах и территориях ядерного наследия:

- Проведение научно-прикладных исследовательских работ в области обеспечения радиационной безопасности персонала и населения, а также радиационной защиты окружающей среды.
- Оценка радиологических угроз с целью определения приоритетов регулирования.
- Разработка и внедрение новых отечественных нормативно-методических документов, а также новых международных документов по теме ядерного наследия.
- Применение эффективных механизмов взаимодействия эксплуатирующей организации с регулирующим органом, а также со всеми заинтересованными организациями.
- Проведение общественных слушаний в ходе реабилитационных работ.

Подводя итог двадцатилетней деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в области научно-методического сопровождения санитарно-эпидемиологического надзора при реабилитации объектов и территорий ядерного наследия, следует заключить, что к настоящему времени полученные оценки по комплексным исследованиям состояния радиационной безопасности показывают, что условия труда персонала соответствуют требованиям действующих Норм радиационной безопасности, а перепрофилированная деятельность бывших береговых технических баз ВМФ в ареале промышленной площадки сопровождается возможным загрязнением окружающей наземной и морской среды не столько радиационными, сколько химическими загрязнителями.

Поскольку, согласно стратегии и планам Госкорпорации «Росатом», темпы обращения с ОЯТ и удаления РАО в исследуемых нами регионах (Северо-западный и Дальневосточный) будут нарастать, дальнейшая деятельность по медико-санитарному обеспечению объектов и территорий ядерного наследия должна быть направлена, в основном, на проведение практических мероприятий по периодическому динамическому наблюдению за состоянием здоровья персонала, населения и окружающей среды на основе данных радиационно-гигиенического мониторинга. При этом должна учитываться специфика Северо-западного (Северный морской путь) и Дальневосточного (Территория опережающего развития) регионов.

Задачи на будущее

В Северо-западном регионе России сосредоточено значительное количество радиационно опасных объектов, включая объекты ядерного наследия (производственные площадки СЗЦ «СевРАО» – филиала ФГУП «ФЭО»), предприятия по утилизации атомного флота России (СРЗ «Нерпа», 10 СРЗ), региональный центр по обращению с радиоактивными отходами, предприятие обслуживания ледокольного флота России (ФГУП «Атомфлот»), Кольская АЭС и другие. Многолетний анализ экологических отчетов Госкорпорации «Роса-

том» позволяет отметить положительную динамику роста выбросов химических веществ в окружающую среду. Более того, фактические выбросы и сбросы приближаются к установленным нормативам. На радиационных объектах и в районах их расположения в объектах окружающей среды обнаруживаются загрязнители химической природы (в частности, токсичные металлы) в концентрациях, существенно превышающих установленные нормативы. Наши исследования подтверждают необходимость совершенствования гигиенического мониторинга загрязнения окружающей среды с расширением его в части определения приоритетных химических загрязнителей.

Серьезной гигиенической проблемой является отсутствие инфраструктуры обращения с особо низкими радиоактивными отходами (ОНРАО) и промышленными отходами с повышенным содержанием техногенных радионуклидов, образующихся в больших объемах в процессе производственной деятельности. До принятия общего решения о создании приповерхностных пунктов захоронения ОНРАО предприятия вынуждены хранить отходы этой категории на собственных территориях. В результате происходит накопление этих классов отходов практически на всех предприятиях, где осуществляется обращение с радиоактивными материалами. Необходимо оценить объемы накопленных и темпы образования ОНРАО с тем, чтобы оптимизировать размещение пунктов изоляции этих отходов в регионе в целом, а также организовать санитарно-гигиенический мониторинг на всех этапах обращения с ними. В противном случае, дальнейшее накопление этих отходов на предприятиях приведет к нарушению инженерных барьеров и возникновению загрязнителей в окружающую среду, в том числе и прибрежную морскую акваторию, которая примыкает к промышленным площадкам и широко используется населением в рыбохозяйственных целях.

Основной предпосылкой для улучшения качества жизни отдельных северных территорий является развитие транспорта и коммуникаций, что, в свою очередь, зависит от топливной и энергетической базы. В настоящее время активно развиваются атомные технологии, растет ледокольный флот, функционирует первая плавучая атомная теплоэлектростанция в г. Певек Чукотского АО, совершенствуются военные технологии, строятся порты Северного морского пути. В этой связи необходимо предложить проведение радиационно-гигиенического мониторинга, который является надежной гарантией безопасности для населения на всех этапах существования радиационно опасного объекта. Кроме того, на начальной стадии функционирования радиационно-опасного объекта необходимо проводить снятие так называемого «нулевого фона», т.е. исходных параметров окружающей природной среды и здоровья населения. Это позволит оценить влияние радиационно-опасного объекта на население, а также послужит критерием восстановления при возникновении аварийной ситуации.

Основываясь на опыте выполнения работ по ПВХ ОЯТ и РАО и по затопленным объектам, целесообразно расширить проведение радиационно-гигиенического мониторинга в Арктической зоне, обеспечивающее поддержание санитарно-эпидемиологического благополучия на должном уровне.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Киселев С.М., Шандала Н.К., Зозуль Ю.Н. Современная технология комплексного эколого-гигиенического мониторинга на объектах ядерного наследия // Хроническое радиационное воздействие: отдаленные медико-биологические эффекты: Материалы VII научной конференции с международным участием. 2022. С. 200-201.
2. Исаев Д.В., Старинский В.Г., Теснов И.К., Шлыгин В.В. Результаты исследования радиационно-экологической обстановки районов расположения судоремонтных предприятий, осуществляющих утилизацию АПЛ и судов АТО // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022621039, 05.05.2022. Заявка № 2022620875 от 27.04.2022.
3. Shandala N., Sneve M., Seregin V. and Filonova A. Radiation Survey and Environmental Impact Assessment at the Site of Temporary Storage at Andreeva Bay (16 Years of Studies) // Radiol. Prot. 2021. No. 41. P. S406–S426.
4. Филонова А.А., Серегин В.А. Миграция техногенных радионуклидов в почвах и донных отложениях прибрежной полосы пункта временного хранения СевРАО и её влияние на возможное загрязнение морской акватории // Гигиена и санитария. 2014. Т.9, № 2. С. 18–22.
5. Chizhov K., Shandala N., Simakov A., Kryuchkov V., et al. Radiation Situation Dynamics at the Andreeva Bay Site for Temporary Storage of Spent Nuclear Fuel and Radioactive Waste over the Period 2002-2016 // Radiol. Prot. 2018. No. 38. P. S480–S509.
6. Шандала Н.К., Старинский В.Г., Семенова М.П., Филонова А.А. и др. Роль ФГБУ «ГНЦ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия и радиационной безопасности в Арктической зоне Российской Федерации // Медицина катастроф. 2023. № 1. С. 5–8.
7. Старинский В.Г., Исаев Д.В., Теснов И.К. База данных с результатами исследований радиационной обстановки в районах расположения села Териберка, острова Кильдин и поселка Амдерма // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022621890, 01.08.2022. Заявка № 2022621278 от 07.06.2022.

REFERENCES

1. Kiselev S.M., Shandala N.K., Zozul Yu.N.: Kiselev S, Shandala N, Zozul Yu. Advanced Technology of Comprehensive Ecological and Health Physics Monitoring at Nuclear Legacy Sites. *Khronicheskoye Radiatsionnoye Vozdeystviye: Otdalennyye Mediko-Biologicheskiye Effekty* = Chronic Radiation Exposure: Long-Term Medical and Biological Effects. Proceedings of the VII International Scientific Conference. 2022. P. 200-201 (In Russ.).
2. Isayev D., Starinskiy V., Tesnov I., Shlygin V. Results of a Study of the Radiation Ecological Situation in the Areas of Shipyards Involved in Decommissioning and Dismantling of Nuclear Submarines and Servicing Nuclear Technological Vessels. Database Registration Certificate RU 2022621039, 05.05.2022. Application No. 2022620875 dated April 27, 2022 (In Russ.).
3. Shandala N., Sneve M., Seregin V., Filonova A. Radiation Survey and Environmental Impact Assessment at the Site of Temporary Storage at Andreeva Bay (16 Years of Studies). Radiol. Prot. 2021;41:S406–S426.
4. Filonova A., Seregin V. Migration of Manmade Radionuclides in Soils and Bottom Sediments of the Coastal Stripe of the SevRAO Site for Temporary Storage and Its Impact on Potential Contamination of Marine Water Area. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2014;9;2:18–22 (In Russ.).
5. Chizhov K., Shandala N., Simakov A., Kryuchkov V., et al. Radiation Situation Dynamics at the Andreeva Bay Site for Temporary Storage of Spent Nuclear Fuel and Radioactive Waste over the Period 2002-2016. Radiol. Prot. 2018;38:S480–S509.
6. Shandala N., Starinsky V., Semenova M., Filonova A., et al. Role of the SRC-FMBC in Provision of Medical and Epidemiological Wellbeing and Radiation Safety in the Arctic Zone of the Russian Federation. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2023;1:5–8 (In Russ.).
7. Starinskiy V., Isayev D., Tesnov I. Database Including the Results of Studies of the Radiation Situation in the Areas of the Village of Teriberka, the Island of Kildin and the Village of Amderma. Database Registration Certificate RU 2022621890, 01.08.2022. Application No. 2022621278 dated June 07, 2022 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. сбор, обработка и написание текста – Шандала Н.К., С.М. Киселев, В.А. Серегин, А.А. Филонова, Д.В. Исаев в равных частях.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. collection and processing and writing of the text – Shandala N., Kiselev S., Seregin V., Filonova A., Isaev D. – equal participation.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, А.А. Вайнсон², И.Г. Дибиргаджиев¹, М.В. Калинина¹, А.Ю. Бушманов¹

ДОЗОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И POOLED-АНАЛИЗ): ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА МАЛЫХ ДОЗ И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОРОГА, УСТАНОВЛЕННОГО НКДАР И МКРЗ ПРИ 0,5 Гр

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

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

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

РЕФЕРАТ

На основе поддерживаемой базы данных (базы источников) по эффектам у работников ядерной индустрии ('Nuclear workers'; NW) сформирована выборка основных исследований зависимости между смертностью от болезней системы кровообращения (БСК; коды 390–459 по ICD-9 и I00–I99 по ICD-10) и дозой внешнего облучения. Выборка включала 30 работ и охватила когорты из 6 стран плюс когорту NW из 15 стран. Для выборки, опубликованной в большинстве случаев на основе стандартизованных индексов смертности (SMR), проведен расчет относительных рисков (RR) смертности от БСК для выделенных дозовых групп с последующей обработкой материала на выпадающие значения. Исходно: $n = 207$; конечная выборка: $n = 199$; охватывает очень малые (0–10 мЗв; 15,8 % выборки), малые (>10–100 мЗв; 45,8 %) и средние (>100–1000 мЗв; 36,4 %) дозы; данные для больших доз (>1000 мЗв; $n = 4$; 2 % выборки), в связи с сомнительностью, исключались.

По конечной выборке выполнен систематический обзор и pooled-анализ RR для смертности от БСК в зависимости от дозы в ординальной шкале. Для всего диапазона доз (0–1000 мЗв) и для средних доз обнаружены статистически значимые тренды повышения RR при выражении в регрессиях пяти типов (кроме логарифмической для всего диапазона). Хотя значения r были невелики (0,230–0,293), эффект выявлялся однозначно. ERR на 1 Гр (Зв), рассчитанный для средних доз по линейной регрессии, составил 0,54. Это значение выше, чем полученные ранее в мета-анализах, но должно рассматриваться как наиболее адекватное.

Не было обнаружено зависимости от дозы для диапазона очень малые + малые дозы (0–100 мГр); коэффициенты r для регрессий были или ничтожны, или отрицательны, при статистической незначимости. Для диапазона допороговых доз для смертности от БСК после облучения (согласно UNSCEAR и ICRP: 500 мЗв) обнаружена только слабая тенденция к увеличению RR, статистически незначимая, несмотря на большой размер выборки ($n = 191$), в то время как для диапазона доз 500–1000 мЗв выявилась самая высокая среди проведенных pooled-анализов тенденция к увеличению риска в зависимости от уровня экспозиции ($r = 0,297–0,423$; статистически незначимо в связи с малой величиной выборки: $n = 8$).

Сделан вывод, что для смертности от БСК после облучения следует строго придерживаться установленной UNSCEAR и ICRP и подтвержденной в настоящем pooled-анализе величины порога в 0,5 Гр. В связи с отсутствием эффектов малых доз более поднимать вопрос про малые дозы в контексте указанных патологий нецелесообразно.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, радиация, работники ядерной индустрии, малые дозы, средние дозы, порог эффекта

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бушманов А.Ю. Дозовая зависимость смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии (систематический обзор и pooled-анализ): отсутствие эффекта малых доз и подтверждение порога, установленного НКДАР и МКРЗ при 0,5 Гр // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 38–48. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-38-48

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, A.A. Wainson², I.G. Dibirgadzhiyev¹, M.V. Kalinina¹, A.Yu. Bushmanov¹

Dose Dependence for Mortality from Circulatory Diseases in Nuclear Workers (Systematic Review and Pooled Analysis): Lack of Low Doses Effect and Confirmation of UNSCEAR and ICRP Threshold at 0.5 Gy

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

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

Based on the maintained database (source database) on effects in nuclear workers (NW), a selection of major studies of the relationship between mortality from diseases of the circulatory system (CVD; codes 390–459 according to ICD-9 and I00–I99 according to ICD-10) and external radiation dose. The sample included 30 papers and covered cohorts from 6 countries plus an NW cohort from 15 countries. For the sample, in most cases based on published standardized mortality rates (SMR), the relative risks (RR) of mortality from CVD were calculated for the selected dose groups with subsequent processing of the material for outliers. Initial: $n = 207$; final sample: $n = 199$; covers very low (0–10 mSv; 15.8 % of the sample), low (>10–100 mSv; 45.8 %) and moderate (>100–1000 mSv; 36.4 %) doses; data for high doses (>1000 mSv; $n = 4$; 2 % of the sample), due to dubiousness, were excluded.

A systematic review and pooled analysis of the RR for mortality from CVD depending on the dose on an ordinal scale was performed on the final sample. For the entire dose range (0–1000 mSv) and for moderate doses, statistically significant trends in increasing RR were found when expressed in five types of regressions (except for the logarithmic one for the entire range). Although the r values were small (0.230–0.293), the effect was clear. The ERR per 1 Gy (Sv) calculated for moderate doses using linear regression was 0.54. This value is higher than those obtained previously in meta-analyses, but should be considered as the most adequate.

No dose relationship was found for the very low + low dose range (0–100 mGy); the r coefficients for the regressions were either negligible or negative at statistical insignificance. For the subthreshold dose range for CVD mortality after exposure (according to UNSCEAR and ICRP: 500 mSv), only a weak trend towards an increase in RR was found, statistically insignificant, despite the large sample size ($n = 191$), while for the dose range 500–1000 mSv, the highest tendency among the pooled analyzes was revealed to increase the risk depending on the level of exposure ($r = 0.297$ – 0.423 ; statistically insignificant due to the small sample size: $n = 8$).

It is concluded that for mortality from CVD after irradiation, the threshold value of 0.5 Gy established by UNSCEAR and ICRP and confirmed in the present pooled analysis should be strictly adhered to. Due to the lack of effects of low doses, it is inappropriate to raise the issue of low dose effects in the context of these pathologies.

Keywords: diseases of the circulatory system, mortality, radiation, nuclear workers, low doses, moderate doses, effect threshold

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Wainson AA, Dibirgadzhiyev IG, Kalinina M, Bushmanov AY. Dose Dependence for Mortality from Circulatory Diseases in Nuclear Workers (Systematic Review and Pooled Analysis): Lack of Low Doses Effect and Confirmation of UNSCEAR and ICRP Threshold at 0.5 Gy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):38–48. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-38-48

В час дня было доложено, что прямо перед нами земля... Я абсолютно ничего не видел, но, впрочем, в этом не было ничего удивительного. Зрение у меня плохое, а земли вообще не существовало.

Амундсен Р. «Южный полюс» (пер. М.А. Дьяковой).

Введение и актуальность проблемы

Несмотря на исходно иную цель, идеология представленной работы состоит в очередной верификации эпидемиологических эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ применительно к «болезням системы кровообращения» (БСК; официальный русскоязычный термин ВОЗ [1, 2]¹). Есть ли таковые эффекты и реальны ли соответствующие выводы, или же они являются результатом некорректной трактовки, недоучета вмешивающихся факторов и систематических натяжек при самом определении малых доз?

Согласно НКДАР ООН (UNSCEAR) [3–6] и МКРЗ (ICRP) [7], действие радиации на систему кровообращения рассматривается как тканевые реакции (детерминированные эффекты²), характеризующиеся порогом в 0,5 Гр (на основе исследований японской когорты LSS [9]), и это положение остается неизменным по крайней мере последние 16 лет [3]. Однако параллельно существует иная реальность – великое множество попыток авторитетных авторов «доказать» эффекты малых доз даже для указанных детерминированных последствий. И здесь, как было разобрано нами ранее (Котеров А.Н., Вайнсон А.А., 2022 [10]), у зарубежных исследователей имеется масса некорректностей с дефинициями малых доз, многие из которых эндемичны, самобытны и даже странны (например, к малым относят дозы не только в 0,5 Гр, но даже в 1,0 Гр и более). Между тем, точные определения ординальных (категориальных, по качественным признакам) диапазонов доз унифицированы

и подтверждены международными и имеющими международный авторитет организациями не позже чем в 2008 г.³ (см. в [10, 11]). Согласно соответствующей шкале, для излучения с низкой ЛПЭ диапазон *очень малых* доз составляет 0–0,01 Гр, *малых* доз – >0,01–0,1 Гр, *средних* доз – >0,1–1,0 Гр и *больших* доз – >1 Гр [10, 11]⁴. Понятно, что если определять «малые дозы» не в соответствии с принятой официально шкалой, а по конъюнктурным соображениям, увеличивая верхний предел их диапазона, то можно «показать» множество эффектов, включая и тканевые реакции, которые другие авторы, увидев в тексте «малые дозы», но не вникнув в детали, по умолчанию начнут относить к диапазону до 100 мГр. Примеры подобных натяжек для смертности от БСК и для нарушений в хрусталике представлены нами ранее [10, 12, 13].

За последние 18 лет опубликовано множество обзоров, систематических обзоров и мета-анализов по смертности от БСК после облучения [10, 12, 13], и практически всюду упор на «эффекты малых доз» делается уже в заголовке. В имеющихся у нас 27 таких публикациях исследователей из 13 стран (2005–2023 гг.; основной массив – обзоры и мета-анализы М.Р. Little et al; рис. 1), включая пять документов указанных выше организаций⁵, резюме имеется в 24 источниках. В большинстве работ термин ‘low dose’ находится в титле (12) и/или в abstract (18), то есть в 50–75 % случаев. В то же время, в 20 публикациях из 27 (74 % случаев) определение малых доз или отсутствует во всем тексте, или же не верно, порой экстраординарно⁶. Только в четырех обзорах и мета-анализах (не считая двух документов UNSCEAR и одного NCRP за 2008–2019 гг., где все корректно) есть точная дефиниция – до 100 мГр (2017–2023 гг.). Что составляет 18 % от 22 – то есть от массива указанных обзоров за вычетом документов UNSCEAR, ICRP и NCRP. Итак, 75 % источников на тему включают «малые дозы» уже в заголовок или в резюме, но только 18 % авторов как бы понимают, какова величина этого диапазона. На 2023 г.

³ UNSCEAR, ICRP, BEIR АН США, NCRP (МКРЗ США), DOE (Министерство энергетики США); см. в [10, 11].

⁴ Одним из нас был предложен также диапазон «очень большие дозы» – более 10 Гр [11].

⁵ Список обзорных публикаций по смертности от БСК после облучения можно найти в [10, 12, 13], добавив работу 2023 г. [14].

⁶ Соответствующий подтверждающий материал в виде таблицы мы надеемся опубликовать позже в журнале «Радиационная биология. Радиоэкология».

¹ Обобщающее наименование «Болезни системы кровообращения» [1] (англ. ‘Diseases of the Circulatory System’ [1, 2]) охватывает все патологии указанной системы, от различных видов ревматизма и гипертонии до массы сердечных, цереброваскулярных и сосудистых заболеваний с кодами 390–459 (класс VII) международной классификации болезней ICD-9 (МКБ-9) [1, 2] и кодами I00–I99 (класс IX) более поздней системы ICD-10 (МКБ-10) [2].

² Тканевые реакции (детерминированные эффекты), в отличие от стохастических, характеризуются, во-первых, дозовым порогом, ниже которого эффекты отсутствуют [7] и, во-вторых, зависимостью от дозы именно тяжести патологии, но не вероятности ее возникновения, как для стохастических эффектов (раков) [8].

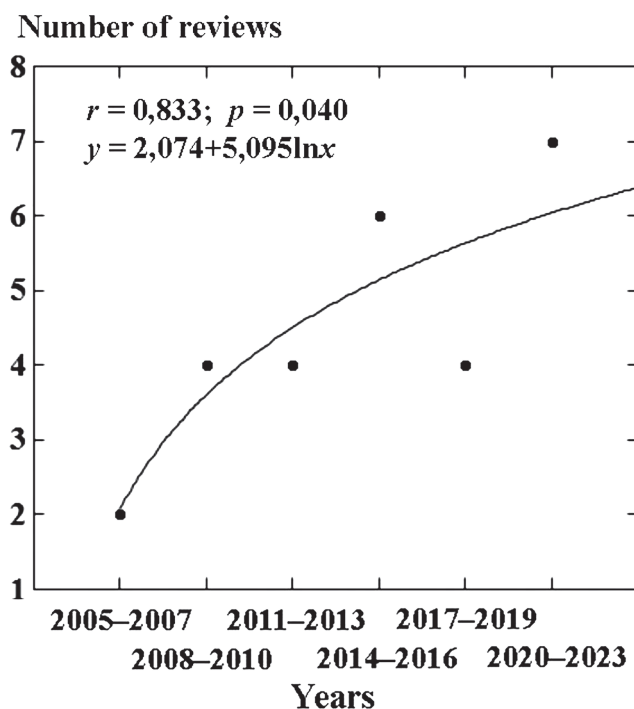


Рис. 1. Динамика роста числа обзорных исследований, посвященных частоте смертности от БСК после облучения (по трехлетиям). Способ построения графиков и использованные программы – см. раздел «Материалы и методы»

Fig. 1. Growth dynamics of the review studies number on the mortality rate from diseases of the circulatory system after irradiation (by three years). The technique of plotting the graphs and the programs used – see the section 'Materials and methods'

Если не принимать в расчет напрашивающиеся конъюнктурные моменты и цели, все это малопонятно не только с научной, но даже с обыденной позиции и требует прояснения, причем, как оказалось [10, 12, 13], перманентного.

На протяжении последних лет нами была сформирована и поддерживается база данных (база источников) по лучевым и нелучевым эффектам у работников ядерной индустрии различных стран (наиболее специфичный англоязычный термин – 'Nuclear workers' [15]). На 2024 г. база отличается, по всем признакам, существенной полнотой, в том числе в плане оригиналов публикаций, что позволяет проводить на ее основе экспертно-аналитические, синтетические исследования по радиационно-эпидемиологическим эффектам у указанной группы занятых [16–21].

Согласно ведущим радиационным эпидемиологам, работники ядерной индустрии представляют собой наиболее адекватный контингент для эпидемиологических исследований эффектов малых доз хронического воздействия, причем с наиболее точной и полной дозиметрией [22, 23]⁷. Подобные группы в значительной степени приближены к населению, поскольку воздействие в малых дозах – это то, что население испытывает вследствие медицинской диагностики [26]. В связи с этим величины радиационных эффектов для названного контингента

⁷ Точная дозиметрия может быть характерна также для диагностических и терапевтических медицинских процедур, однако в данном случае контингенты, в отличие от работников ядерной индустрии, представляют собой больных или лиц с подозрением на заболеваемость. Последнее обуславливает наличие вездесущего вмешивающегося фактора (конфаундера) обратной причинности (reverse causation) [24, 25], не имеющего места для работников ядерной отрасли.

та стали рассматриваться порой как репрезентативные при оценке рисков в области радиационной безопасности, включая величину фактора дозы и мощности дозы (Dose-and-Dose-Rate Effectiveness Factor – DDREF), ранее оцениваемого по японской когорте (в качестве обзора см. [17]).

Анализ источников в упомянутой базе данных по работникам ядерной индустрии продемонстрировал, что применительно к рискам смертности от разных причин (как для персонала отдельных стран, так и для объединенных интернациональных когорт) опубликованы зависимости от дозы. При этом дозы отражены как в непрерывной, так и, чаще, в интервальной шкале (то есть эффект регистрировался для доз, к примеру, <10 мЗв, 10–20 мЗв, 20–50 мЗв и т.д.⁸). Полнота базы данных позволяет экстрагировать, вероятно, все возможные подобные работы (во всяком случае, все более или менее значимые) и осуществить соответствующее синтетическое исследование в виде систематического обзора и pooled-анализа⁹.

Цель представленного исследования – интегральная оценка рисков смертности от БСК в зависимости от дозы облучения в ординальной шкале (малые, средние и большие дозы) на примере работников ядерной индустрии.

Полученные данные должны прояснить неясности как с официально установленным порогом подобных эффектов в 0,5 Гр, так и с параллельно существующими массовыми рассуждениями об «эффектах малых доз» для смертности от БСК.

Материалы и методы

Анализируемые контингенты

Группа «Работники ядерной индустрии» – это персонал промышленности, связанной с ядерным топливным циклом для производства компонентов ядерного оружия и топлива для энергетических или транспортных установок, включая процессинг и обогащение урана (см. в [15]), но – не шахтеры урановых рудников, отличающиеся специфичностью как условий работы, так и условий и типов облучения, преимущественно значительными дозами излучения радона [30].

Вид радиационного воздействия

Включались данные только для внешнего воздействия радиации с низкой ЛПЭ (в основном γ -излучения).

⁸ Здесь и далее – размерности доз Гр и Зв используются как синонимы, поскольку речь идет о внешнем воздействии излучения с низкой ЛПЭ. Традиционно для облучения радиационных работников (термин охватывает стоматологов, радиологов, промышленных радиографистов, шахтеров урановых рудников и работников ядерной индустрии [27, 28]) накопленные дозы выражаются в мЗв в связи с особой важностью оценки канцерогенных рисков (эффективные дозы) [7].

⁹ От обычного («нарративного», 'narrative', то есть повествовательного) 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. 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 исследований, 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 осуществляться по данным только из рефератов) [29].

Тип вошедших в анализ патологий

Для pooled-анализа отбирались исследования по частоте смертности от БСК в целом – как указывалось выше, с кодами 390–459 (класс VII) по классификации ICD-9 (МКБ-9) [1, 2] и кодами I00–I99 (класс IX) по классификации ICD-10 (МКБ-10) [2]. Это элиминировало почти весь массив российских работ, в которых имелись зависимости от дозы. Российские исследования (почти все для персонала ПО «Маяк»), за небольшим исключением, посвящены смертности/инцидентности для отдельных типов указанных патологий – цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и пр. (в качестве обзора см. подборки в [12, 13]; десятки публикаций). Нам известны только пять исключений по работникам ПО «Маяк», где для смертности от БСК в целом были опубликованы зависимости от дозы (см. ниже).

Поиск и отбор источников

Поиск источников для базы осуществлялся через системы PubMed, INIS (IAEA), Cochrane Library (где на “Nuclear workers” (двойные кавычки – единая конструкция) обнаружена всего одна статья), сайты журналов, непосредственно через Google и другими способами. А также – путем скрининга списков литературы в найденных публикациях (не закончено). Уместные работы из отечественных изданий прежних десятилетий включались путем оцифровки бумажных версий.

На январь 2024 г. база данных по эффектам у работников ядерной индустрии 35 стран (включая Россию) насчитывала около 3500 источников (на 86 % и 90 % полные оригиналы для зарубежной и отечественной суббаз соответственно)¹⁰. Каталоги версий (включали поясняющий DOC (с титулом, рефератом и пр.) и оригинал в PDF; редко – в HTML) выполнены в информационной форме по стандартизованному списку аббревиатур, что позволяет осуществлять первичный отбор источников по названиям (например, с помощью программы Total Commander или визуально).

Источники для pooled-анализа экстрагировали из зарубежной базы после полнотекстового поиска с помощью программы Archivarius-3000 (Likasoft; ver. 4.21) на термины ‘circulatory’, ‘cardiovascular’ (часто используются за рубежом как синонимы [12, 13]) и ‘CVD’. Скрининг отечественных публикаций осуществляли визуально, с последующим углубленным анализом материала.

Исходно были извлечены 34 зарубежных и 5 отечественных работ, в которых имелись дозовые зависимости для смертности от БСК, однако ряд из них являлись хронологически последовательными исследованиями одной и той же когорты (‘updated’, ‘first study – second study’ etc). В этих случаях для pooled-анализа отбирались последние работы:

а) Четыре публикации по ‘National Registry for Radiation Workers’ Великобритании (UK) за 1992–2009 [31–34]. Это – регистр исключительно работников ядерной индустрии. Для pooled-анализа взято последнее исследование 2009 г., которое представлено как в виде отчета [33], так и в виде статьи [34].

б) Четыре публикации по персоналу ПО «Маяк» (для смертности, как сказано выше, именно от БСК в целом, а не от отдельных их видов): Azizova et al., 2015; 2018; 2022 [35–37] и Азизова Т.В. и др., 2017 [38]. В работе 2022 г. [37], судя по резюме, значимой дозовой зависимости для смертности от БСК не получено для ряда субкогорт, а в работах 2015 г., 2017 г. и 2018 г. последовательно изучалась одна и та же когорта (22.377 – 22.377 –

22.374 работника соответственно [35, 36, 38]). Для pooled-анализа выбраны данные из работы 2018 г. [36], в которой, в отличие от предыдущих публикаций, представлены данные для облучения в том числе в малых дозах (в 2015 и 2017 гг. минимальный дозовый диапазон внешнего воздействия, принятый авторами за референсную единицу, составлял 0–200 мГр [35, 38]). Есть еще исследование (Shilnikova N.S. et al, 1996 [39]) дозовой зависимости смертности, в том числе от БСК, персонала ПО «Маяк», но оно выполнено на контингенте с хронической лучевой болезнью.

в) Две публикации, за 1989 г. и 1993 г., посвящены pooled-анализу четырех ядерных установок США [40, 41]. Используются последние данные [41].

г) В двух работах, за 1984 г. и 1993 г., изучались занятые на ‘Hanford site’, США [42, 43]. Хотя периоды follow-up в обоих случаях были близки, имелись, тем не менее, значительные отличия в величинах изученных диапазонов доз (см. ниже в таблице). Поэтому репрезентативными для анализа считались обе работы [42, 43].

д) Одно по виду уместное исследование было выполнено на ‘Canadian National Dose Registry of Radiation Workers’ [44], но это регистр именно «радиационных работников» (см. прим. 8 и [27, 28]), куда включены также стоматологи, медицинские радиологи и промышленные радиографисты, так что работники ядерной индустрии составляют всего порядка 9 % (на 2004 г.) [45]. Информация из [44] в pooled-анализ не включалась.

Адаптация данных для pooled-анализа и статистическая обработка

В большинстве работ соответствующие данные были представлены в виде таблиц со значениями Observed/Expected (О/Е: наблюдаемые/ожидаемые) случаев смертей для интервальных дозовых шкал, например, как отмечалось выше, в форме <10 мЗв, 10–20 мЗв, 20–50 мЗв, 50–100 мЗв, 100–200 мЗв и т.д., до максимального диапазона, скажем, ≥200 мЗв, или ≥400 мЗв, или, даже, ≥3000 мЗв. Для синтеза данных минимум и максимум доз принимались за абсолютные величины (то есть <10 мЗв – за 10 мЗв, ≥400 мЗв – за 400 мЗв), а для диапазонов брали середины (то есть диапазону 50–100 мЗв соответствовало значение 75 мЗв, и, потому, величина «100 мЗв» в анализе не являлась границей малых доз, ибо отобразила дозы, обозначенные в оригиналах как ≥100 мЗв, что подпадает под определение средних доз или находится на самой их границе [10, 11].

В отличие от российских авторов, оперирующих обычно RR (relative risk) [35–38], в зарубежных публикациях, как уже отмечалось, риски в большинстве случаев выражаются, прямо или косвенно (то есть через числа наблюдаемых и ожидаемых смертей, без расчета их отношения) в SMR (standardized mortality ratio – «стандартизованное отношение смертности»), причем сравнительно с населением – генеральной популяцией¹¹. Что не является корректным в связи с «Эффектом здорового работника», особо выраженным у персонала ядерной индустрии, как это было показано многими авторами (см. в [21]), а также нами путем мета-анализа данных для 15 стран [21]¹².

¹¹ Обсуждение сути этого показателя риска, а также путаницы с его русскоязычным аналогом в плане терминологии, см. в наших работах [21, 46].

¹² Нередкое упоминание зарубежными авторами «Эффекта здорового работника» как конфаундера, искажающего риски при исследовании работников ядерной индустрии, вкупе с почти тотальным использованием ими устаревшего для профессиональных воздействий [21, 46] индекса SMR, этому конфаундеру и подверженного, напоминает очередной [47] массовый когнитивный диссонанс.

В тех случаях, когда из данных анализируемой работы следовали значения только SMR, они пересчитывались нами в индексы RR, причем за референсную «1» риска принималась величина SMR для минимальной дозы. Это были дозы <5 мЗв (что принималось, как сказано, за «5 мЗв»), <10 мЗв («10 мЗв»), а иногда – 7,5 мЗв (середина диапазона 5–10 мЗв). В одном случае за «1» принималась величина SMR для нулевой дозы.

Для четырех исследований, в которых данные были представлены в виде графиков (RR или ERR – Excess Relative Risk), значения определялись путем оцифровки (программа GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20), включая и риски для нулевых доз (для pooled-анализа, предусматривающего формулировку в том числе в экспоненциальной зависимости, дозы в 0 мЗв принимались за 0,001 мЗв).

После пересчетов и объединения всех данных значения RR выстраивались в вариационные ряды применительно к повторяющейся величине доз (например, все риски для дозы 5 мЗв, все риски для дозы 10 мЗв и т.д.), которые анализировались на предмет выпадающих величин по критерию Шовене (Chauvenet's criterion [48]; выборка в некоторых версиях методики может достигать 50–1000 вариант [49]). Риски для единично встречающихся доз оставляли как есть.

При pooled-анализе RR в рамках ординальных диапазонов доз выбор оптимальной функции для формулировки регрессий среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной), экспоненциальной и логистической осуществлялся с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»).

Графики построены с помощью программы Statistica, ver. 10.

Результаты и обсуждение

Обработка выборки для pooled-анализа и ее конечная характеристика

В табл. 1 представлена выборка исследований, включенных в pooled-анализ, с основными характеристиками (ссылки отображены в Ванкуверском стиле).

Всего в таблице представлено 30 работ по работникам 6 стран мира (плюс по объединенной когорте для 15 стран), но три из них дублируют другие; таким образом, число публикаций для pooled-анализа равно 27. Учитывая весомость всех источников (изданий) и авторитет авторов публикаций (практически все исследователи, перечисленные в таблице, являются ведущими по теме в своих странах), качество всех работ принято за приемлемое для синтетического анализа.

Совокупность данных из этих исследований составила $n = 207$ вариант для зависимостей RR от дозы. Две варианты представляли собой $RR = 0$ для очень малого числа ожидаемых случаев, О/Е: 0/0,42 (Laurent O. et al, 2010; ссылку см. в табл. 1) и О/Е: 0/0,95 (McGeoghegan D., Binks K., 2000a; ссылку также см. в таблице). Причем эти RR были получены для ошутимого уровня доз: ≥ 200 мЗв и ≥ 400 мЗв соответственно, что, учитывая в том числе данные для японской когорты [9], представляется случайностью. Поэтому две величины с $RR = 0$ из выборки удаляли.

По критерию Шовене (см. раздел «Материалы и методы») выпали всего два значения: $RR = 2,89$ для дозы в 100 мЗв (Rogel A. et al., 2005; ссылку см. в таблице; О/Е: 2/0,7) и $RR = 5,4$ для дозы в 175 мЗв (Laurent O. et al, 2010; ссылку вновь см. в табл.; О/Е: 3/0,45).

Таким образом, выборка стала составлять $n = 203$. Но для больших доз, >1000 мЗв [10, 11], имелось мало данных (4 варианты), представленных всего одним исследованием Azizova T.V. et al, 2018 [36], где рассматривались работники ПО «Маяк» и центра 'Sellafield', Великобритания (см. в таблице). Для этих двух контингентов, облученных в дозах 1000–2000 мЗв, RR составил достаточно абсурдные (относительно японской когорты [9]) величины 0,97 и 0,91 (при относительно малом числе смертей у английских работников – 10), а для более высоких доз у персонала ПО «Маяк» (у английских работников такие дозы не регистрировались) выявлялись следующие значения: $RR = 1,09$ (2000–3000 мЗв) и $RR = 1,11$ (>3000 мЗв). В связи с явной неполнотой и ограниченностью подобных данных, риски для больших доз (>1 Гр (Зв)) [10, 11]) в анализ не включали.

Конечная выборка для pooled-анализа составила $n = 199$. Распределение вариантов по диапазонам доз представлено на рис. 2.

Contribution, %

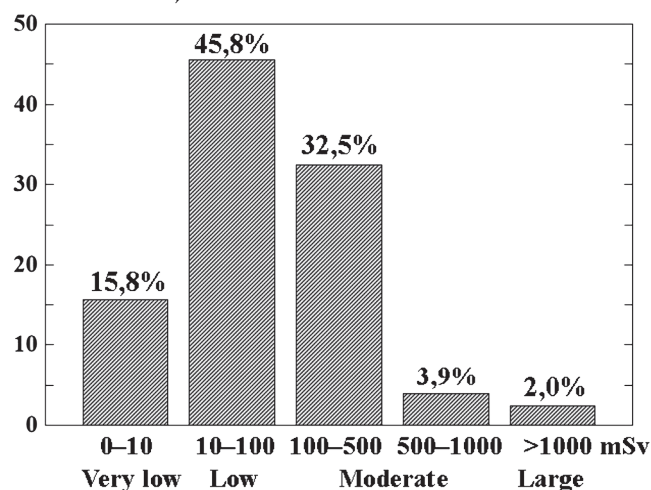


Рис. 2. Распределение вариантов в выборке для pooled-анализа по ординальным диапазонам доз

Fig. 2. Distribution of variants in the sample for pooled analysis across ordinal dose ranges

Можно видеть, что около 62 % работников ядерной индустрии разных стран накапливают кумулятивно только малые дозы внешнего облучения, и только для 2 % зарегистрированы большие дозы. Более того, как видно из распределения на рис. 2, дозы сверх официально установленного UNSCEAR и ICRP порога для учащения смертности от БСК, то есть свыше 0,5 Гр (Зв) [3–7], получило всего порядка 6 % персонала ядерных установок, несмотря на то, что многие когорты включали начавших работать еще в 1940-х гг. (табл.).

Pooled-анализ риска смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы в ординальных диапазонах

Данные pooled-анализов для всего диапазона доз, отдельно для очень малых + малых и для средних доз, а также отдельно для экспозиций до и после названного выше порога в 0,5 Гр (Зв), представлены на рис. 3, 4 и 5 соответственно.

Данные pooled-анализов говорят сами за себя, однозначно и безальтернативно.

а) Для всего диапазона доз (рис. 3), равно как отдельно для средних доз, то есть 100–1000 мГр (мЗв) (рис. 4b), продемонстрированы статистически значимые

Таблица

Характеристики вошедших в pooled-анализ исследований смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы облучения

Characteristics of included in the pooled analysis studies of nuclear workers mortality from diseases of the circulatory system depending on the radiation dose

Source and country*	Cohort or group of nuclear workers	Dose range, mSv
Azizova T.V. et al. Radiat Res. 2018;189(4):371–88. (Table 2) [36]. Russia, UK	Plant ‘Sellafield’, UK (start of work 1947–2002)	0–2000
Azizova T.V. et al. Radiat Res. 2018;189(4):371–88. (Table 2) [36]. Russia, UK	Plant ‘Mayak’, Russia (start of work 1948–1982)	From 0 to ≥ 3000
Beral V. et al. Brit Med J. 1988;297(6651):757–70. (Table VI). UK	‘Atomic Weapons Establishment’ UK (employed 1951–1982)	From <10 to ≥ 100
Bouet S. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2019;92(2):249–62. (Table 3). France, USA	5 plants French nuclear fuel cycle (employed 1958–2006; follow-up 1968–2013)	From 0 to >50
Cardis E. et al. Radiat. Res. 1995;142(2):117–132. (Table III). ICRP-group: USA, Canada, UK, France, Australia	Pooled USA, UK and Canada cohort	From 0 to >400
Frome E.L. et al. Radiat Res. 1997;148(1):64–80. (Figure 2). USA	‘Oak Ridge National Laboratory’, USA (employed 1943–1985)	4–412
Gilbert E.S., Buchanan J.A. J Occup Med. 1984;26(11):822–8. (Table I). USA	‘Hanford site’, USA (employed 1944–1979)	From 0 to ≥ 15
Gilbert E.S. et al. Health Phys. 1993a;64(6):577–90. (Table 5). USA	‘Hanford site’, USA (employed 1945–1986)	From 0 to ≥ 200
Gilbert E.S. et al. Radiat Res. 1993b;136(3):408–21. (Table II) – updated analyses of Gilbert E.S. et al. Radiat Res. 1989;120(1):19–35. USA	Pooled ‘Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, Rocky Flats Weapons Plant’, USA (follow-up 1943–1986)	From 0 to ≥ 400
Gillies M. et al. Radiat Res. 2017;188(3):276–90. (Table 2). France, USA, UK, Spain	Pooled France, USA, UK nuclear workers – INWORKS (follow-up to 2001–2005)	From <5 to >500
Guerin S. et al. Am J Ind Med. 2009;52(12):916–25. (Table VI). France	French contract nuclear workers (follow-up 1968 and 2002)	From <0 to >100
Howe G.R. et al. Radiat Res. 2004;162(5):517–26. (Table 5). USA	Pooled 15 USA nuclear sites (follow-up 1979–1997)	From <1 to ≥ 100
Jablons S., Boice J.D. Jr. Cancer Causes Control. 1993 Sep;4(5):427–30. (Table 3). USA	Calvert Cliffs Plant. USA (follow-up 1969–1988)	From <10 to ≥ 50
Laurent O. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2010;83(8):935–44. (Table 2). France	‘French electricity company’ (employed 1961–1994; follow-up to 2003)	From <5 to ≥ 200
Laurent O. et al. Cancers (Basel). 2022;15(1):Article 79. 18 p. (Figure 2). France	SELTINE cohort French electricity company (follow-up 1968–2014)	0–271
McGeoghegan D., Binks K. J Radiol Prot. 2000a;20(4):381–401. (Table 6). UK	‘Capenhurst uranium enrichment facility’. UK (employed 1946–1995)	From <10 to ≥ 400
McGeoghegan D., Binks K. J Radiol Prot. 2000b;20(2):111–37. (Table 6). UK	‘Springfields uranium enrichment facility’. UK (employed 1946–1995)	From <10 to ≥ 400
McGeoghegan D., Binks K. J Radiol Prot. 2001;21(3):221–50. (Table 6). UK	‘Chapelcross plant of British Nuclear Fuels’. UK (employed 1955–1995)	From <10 to ≥ 400
McGeoghegan D. et al. Int J Epidemiol. 2008;37(3):506–18. (Table 4; underlying causes). UK	‘British Nuclear Fuels’, UK (employed 1946–2002; follow-up to 2005)	From <10 to ≥ 400
Metz-Flamant C. et al. Occup Environ Med. 2013;70(9):630–8. (Figure 1). France	Nuclear centers CEA, AREVA NC, EDF. France (employed 1950–1994; follow-up 1968–2004)	0–274
Muirhead C.R. et al. Br J Cancer. 2009;100(1):206–12. (Table S2) [34]; similarly data in [33]	‘National Registry for Radiation Workers’. UK (follow-up to 2001)	From <10 to ≥ 400
Rogel A. et al. Am J Ind Med. 2005;47(1):72–82. (Table VI). France	‘French National Electricity Company’. (follow-up 1961–1994)	From <10 to 100
Sasaki M. et al. Health Phys. 2020;119(3):280–8. (Figure 1). Japan	‘Hanford site’. USA (updated)	10–754
Smith P.G., Douglas A.J. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6551):845–54. (Table XI). UK	‘Sellafield plant’. UK (follow-up 1983)	From <10 to ≥ 400
Telle-Lamberton M. et al. Occup Environ Med. 2007;64(10):694–700. (Table 3). France	‘French Atomic Energy Commission’ (employed 1950–1994)	From <5 to ≥ 200
Vrijheid M. et al. Int J Epidemiol. 2007;36(5):1126–35. (Table 2). IARC group; 13 countries)	15-country study of nuclear workers	From <5 to ≥ 500
Zablotska L.B. et al. Arch Occup Environ Health. 2018;91(1):91–103. (Table 5); similarly: Zablotska L.B., 2015 [50]. USA	Pooled Port Hope, Canada (employed 1950–1999) and Wismut, Germany (employed 1946–2008)	0,1–1605
Zhivin S. et al. Occup Environ Med. 2016;73(3):167–74. (Table 4); similarly: Zhivin M.S. 2015 [51]. France	French cohort of uranium enrichment workers (employed 1964–2006; follow-up to 1968–2008)	From 0 to >10

Примечание: * В алфавитном порядке по первому автору.

учащения БСК при использовании регрессионных зависимостей практически всех пяти типов (за исключением логарифмической для всего диапазона – рис. 3). Значения r , однако, невелики: максимумы достигают 0,230–0,293. Согласно наиболее принятым типам шкал для коэффициентов корреляций Пирсона и Спирмена, величины $r < 0,1$ –0,3 близки к незначимым и даже к пренебрежимым (про градации для силы корреляции см. в нашем обзоре [52]). Таким образом, хотя применительно

к хроническому облучению на наиболее адекватной для подобных эпидемиологических исследований группе, то есть на работниках ядерной индустрии [22, 23, 26], учащение смертности от БСК и выявлено, эффект в плане корреляции с дозой невелик.

Однако оценка удельного риска показала несколько обратное. Был рассчитан ERR на 1 Гр (Зв), исходя из уравнения линейной регрессии для доз 100–1000 мЗв (данные именно для указанного диапазона взяты в рас-

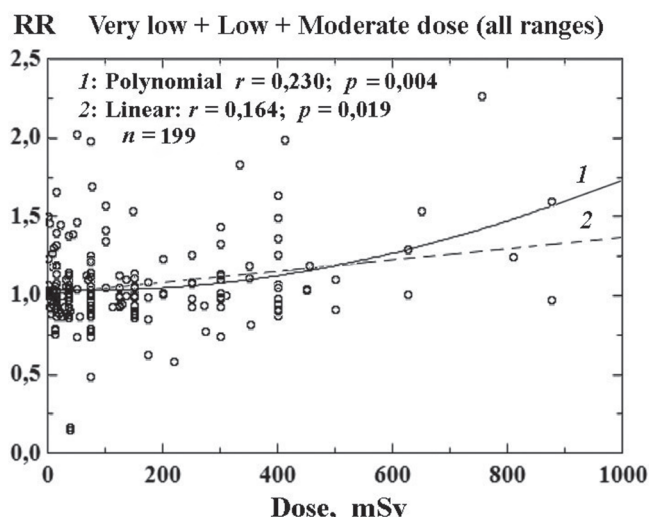


Рис. 3. Pooled-анализ RR для смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы для всех диапазонов доз (полная выборка за исключением четырех показателей для доз >1000 мЗв; подробности в тексте). На графике (здесь и далее) представлены величины наиболее значимых регрессий. Остальные регрессии: логарифмическая: $r = 0,105$; $p = 0,143$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,138$; $p = 0,049$

Fig. 3. Pooled analysis of RR for mortality of nuclear industry workers from diseases of the circulatory system as a function of dose for all dose ranges (full sample except for four indexes for doses >1000 mSv; details in the text). The graph (hereinafter) shows the values of the most significant regressions. Other regressions: logarithmic: $r = 0.105$; $p = 0.143$; exponential and logistic: $r = 0.138$; $p = 0.049$

чет потому, что, забегая вперед в обсуждении, можно видеть, что для очень малых и малых доз (0–100 мЗв), как следует из рис. 4а, эффект отсутствовал).

Уравнение имело следующий вид (x выражен в мЗв): $y = 0,9383 + 0,0006x$, и ERR на 1 Гр (Зв) составил 0,54.

По нашему мнению, был использован наиболее адекватный подход к расчету ERR на 1 Гр (Зв) для смертности от БСК, поскольку оценка для всего диапазона доз, включая малые, составляющие, как было видно из диаграммы на рис. 2, более 60 %, но для которых эффект отсутствует (рис. 4а), исказит результат в сторону снижения. И выходит так, что полученное нами значение для ERR на 1 Гр (Зв) намного больше, чем выявленные в многочисленных мета-анализах множества авторов, однако, как указывалось нами ранее [12, 13], на слишком гетерогенных для подобного типа патологий объединенных группах – от детей, локально облученных по поводу стригущего лишая, до шахтеров урановых рудников и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, когда ERR на 1 Гр (Зв) составляли от 0,07 до 0,19 (см. в обзорах [12, 13]).

Впрочем, и наш объединяющий анализ (по среднему значению выборки), вкупе с истинным мета-анализом величин ERR на 1 Гр (Зв) для подборки опубликованных (рассчитанных) самими авторами исследований работников ядерной индустрии значений также продемонстрировал меньшие величины: 0,2 и 0,11 соответственно, что близко к показателю для японской когорты, составляющему 0,11 [9] (эти наши данные в процессе опубликования; журнал «Радиационная биология. Радиозэкология»). Значения невелики, поскольку, вероятно, авторы конкретных работ, на данных которых был основан наш интегральный анализ, рассчитывали показатели для всего диапазона доз, начиная от нуля мГр (мЗв).

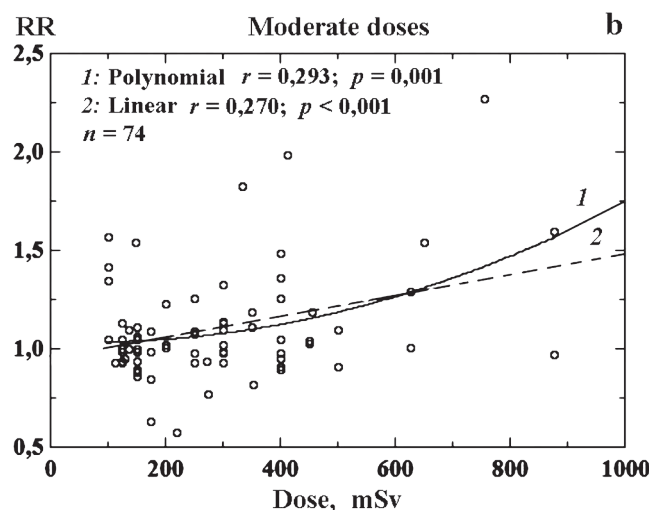
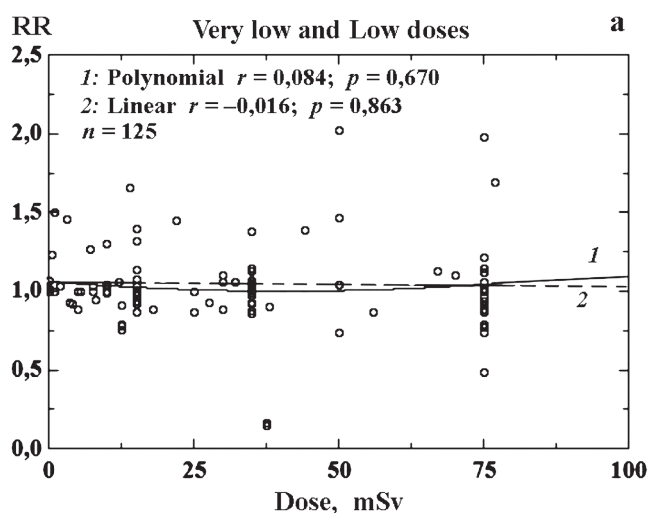


Рис. 4. Pooled-анализ RR для смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы для диапазона очень малых + малых доз, то есть от 0 до 100 мЗв (а) и для диапазона средних доз, от >100 до 1000 мЗв (б). Остальные регрессии, а: логарифмическая: $r < 0,001$; $p = 0,813$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,071$; $p = 0,452$; б: логарифмическая: $r = 0,184$; $p = 0,017$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,224$; $p = 0,004$

Fig. 4. Pooled analysis of RR for mortality of nuclear industry workers from diseases of the circulatory system as a function of dose for the range of very low + low doses, that is, from 0 to 100 mSv (a) and for the range of average doses, from >100 to 1000 mSv (b). Other regressions, a: logarithmic: $r < 0.001$; $p = 0.813$; exponential and logistic: $r = 0.071$; $p = 0.452$; b: logarithmic: $r = 0.184$; $p = 0.017$; exponential and logistic: $r = 0.224$; $p = 0.004$

Вот и вся репрезентативность попыток рассчитать-стандартизировать показатели риска в том числе для тех уровней воздействия, где риска нет (речь о детерминированных эффектах). Искажение велико. И такую картину можно видеть нередко (примеры есть в наших работах [12, 13]).

б) Эффекты малых доз применительно к смертности от БСК отсутствуют абсолютно, коэффициенты r для всех регрессий ничтожны или отрицательны, а зависимости отчетливо незначимы статистически (рис. 4а). Таким образом, вопрос о влиянии малых доз на смертность от БСК, столь упорно и ажиотажно поднимаемый в последние десятилетия (см. раздел «Введение», рис. 1 и наши более ранние работы [10, 12, 13]), вряд ли целесообразно поднимать далее, несмотря на мировую алармистскую конъюнктуру [12–14].

в) Выяснилась также обоснованность положений UNSCEAR и ICRP о пороге смертности от БСК после

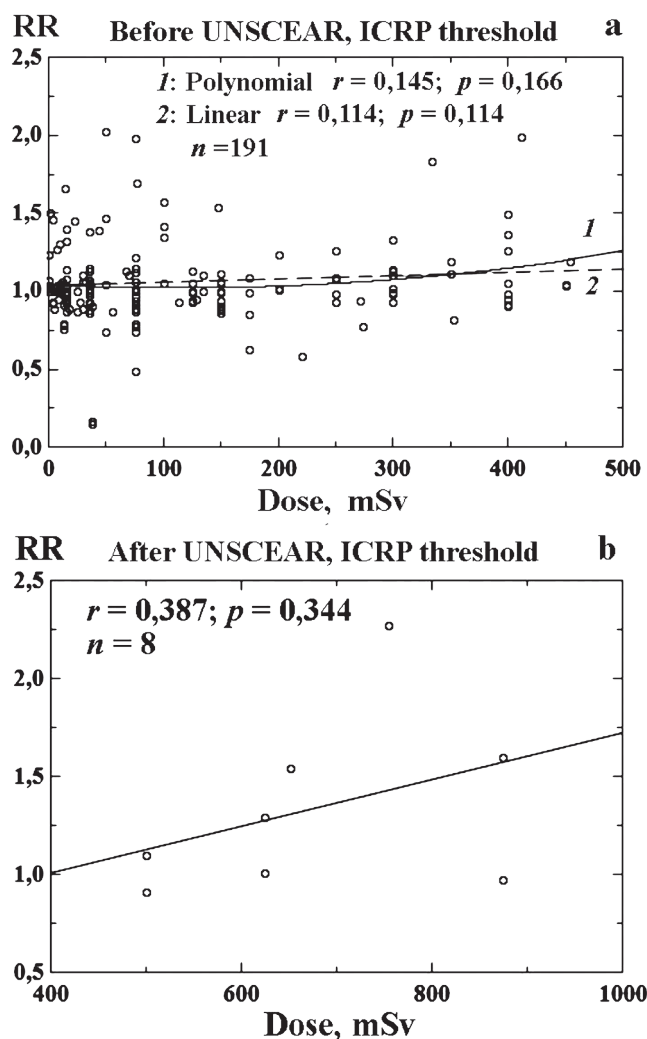


Рис. 5. Pooled-анализ RR для смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы для диапазонов от 0 до 500 мЗв (a) и от 500 до 1000 мЗв (b), то есть до и после порога учащения названных патологий согласно UNSCEAR и ICRP (0,5 Гр (Зв)) [3–7]. Остальные регрессии, a: логарифмическая: $r = 0,045$; $p = 0,584$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,100$; $p = 0,168$; b: логарифмическая: $r = 0,423$; $p = 0,297$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,395$; $p = 0,334$

Fig. 5. Pooled analysis of RR for mortality of nuclear industry workers from diseases of the circulatory system as a function of dose for the ranges from 0 to 500 mSv (a) and from 500 to 1000 mSv (b), that is, before and after the threshold for the increase in the incidence of these pathologies according to UNSCEAR and ICRP (0.5 Gy/Sv) [3–7]. Other regressions, a: logarithmic: $r = 0.045$; $p = 0.584$; exponential and logistic: $r = 0.100$; $p = 0.168$; b: logarithmic: $r = 0.423$; $p = 0.297$; exponential and logistic: $r = 0.395$; $p = 0.334$

облучения, равном 0,5 Гр. Можно видеть (рис. 5a), что для доз 0–500 мЗв имеются только слабые тенденции к учащению названного показателя, причем статистически незначимые, несмотря на большое число вариант в выборке ($n = 191$). И здесь следует вспомнить, что именно понимается ICRP под «практическим порогом». В публикациях ICRP-103 [53] и ICRP-118 [7] указано, что облучение в пороговой дозе, равной 0,5 Гр, приводит к индукции сердечно-сосудистых или цереброваскулярных патологий у 1 % облученной популяции спустя более десяти лет после экспозиции. Допустимый «1 %» появился у комиссии ICRP, как полагают [54], на основе положений Р. Rubin и G. Casarett от 1970–1972 гг. о «толерантной дозе» (tolerance dose) при радиотерапии: «Доза TD5/5, приводящая к частоте тяжелых осложнений не более чем у 5 % пациентов в течение 5 лет» [55].

К сказанному примыкает концепция МКРЗ о «социально-приемлемом риске», который составляет 5 случаев на 100.000 и 1 случай на 100.000 соответственно для профессионалов и населения за год, а также приемлемого риска смертности при техногенном облучении персонала – 1 на 1000 (входит в НРБ-99/2009).

Таким образом, выявленная слабая тенденция к учащению смертности от БСК для допорогового диапазона 0–500 мЗв (рис. 5a) обусловлена, скорее всего, максимальными уровнями экспозиции диапазона и логически подпадает под концепцию ICRP приемлемого риска. В то же время, для доз 500–1000 мЗв учащение смертности от БСК значительно более рельефно (рис. 5b), а значения $r = 0,297$ – $0,423$ (для разных регрессий) по принятым градациям корреляций [52] отражают ассоциацию, хотя и слабую, но отчетливую, а не пренебрежимую, или, по некоторым шкалам, ассоциацию даже средней степени. Зависимость не отличается статистической значимостью, в связи, скорее всего, с малым числом вариантов ($n = 8$) – слишком малая часть работников ядерной индустрии накапливает дозы 500–1000 мЗв – около 4 % (см. рис. 2). Тем не менее выявленная тенденция по учащению смертности применительно к указанному уровню доз – максимальна для всех pooled-анализов.

И становится ясно, что «коллективный разум» UNSCEAR и ICRP позволяет делать более корректные заключения, касающиеся радиационной безопасности, чем отдельные «разумы» входящих в него исследователей, упорно продолжающих муссировать параллельно проблеме «малых доз» для смертности от БСК [10, 12, 13].

Ограничения исследования

а) Настоящее исследование охватывает смертность от БСК в целом, и, потому, формально его выводы (как об отсутствии эффекта малых доз, так и о пороге в 0,5 Гр/Зв) не распространяются на отдельные типы патологий (цереброваскулярные, ишемическую болезнь сердца и пр.), изученные в целом ряде работ. Наши предварительные результаты аналогичного pooled-анализа исследования смертности от цереброваскулярных патологий для работников ядерной индустрии вовсе не выявили, однако, дозовой зависимости для диапазона 5–1500 мЗв (отчет НИР по теме ФМБА России за 2022 г.). То же самое имело место для смертности от ишемической болезни сердца в предварительном pooled-анализе данных 11 работ (выборка, возможно, неполна), хотя для ПО «Маяк» [36] и для некоторых ядерных установок Великобритании и Франции (McGeoghegan D. et al, 2008; Laurent O. et al, 2010; ссылки см. выше в таблице) учащение данного показателя в зависимости от дозы и наблюдалось (мы надеемся опубликовать результаты этого синтетического исследования позже).

б) Несмотря на, как указано выше, использование в pooled-анализе только последних данных по конкретным когортам, информация для некоторых исследований все же могла дублироваться. К примеру, в информацию для интернациональных когорт (15 стран и INWORK) могли входить данные по дозовым зависимостям для конкретных национальных групп, которые были опубликованы отдельно и, теоретически, также вошли в наш анализ. То же самое могло наблюдаться и для включенного pooled-анализа по четырем ядерным установкам США, куда вошли данные для 'Hanford site', представленные и отдельно. Много как отдельных, так и объединяющих установки исследований и для работников ядерной индустрии Франции (см. табл.). Однако указанный недостаток касается, вероятно, большинства подобных pooled- и мета-анализов.

в) Как было видно выше, при обработке данных, подготавливаемых для pooled-анализов, использовалось определенное допущение в установлении величин доз – приводимые в работах диапазоны, к примеру, >10 мЗв и ≥ 400 мЗв принимались за 10 мЗв и 400 мЗв, а для диапазонов типа 50–100 мЗв брались их середины. Тем не менее, искажения конечных зависимостей в подобных случаях могли происходить, по всей видимости, равновероятно в обе стороны. Кроме того, данный момент касается и оригиналов исследований, где сам факт оценки риска для *диапазона* (порой величиной даже в 200 мЗв), а не для конкретной дозы, уже является допущением, что не мешает авторам делать выводы.

г) Некоторые неточности могли наблюдаться при оценке величин рисков и доз путем оцифровки графиков. Хотя вряд ли таковые недостатки будут превышать допущения при оценке рисков не для конкретных доз, а для их диапазонов, порой, как сказано, достаточно широких, что имело место в большинстве оригиналов исследований. Кроме того, число источников, где данные были представлены не в таблицах, а на графиках, невелико – четыре из 30-ти (13 %).

д) Наша выборка в плане гетерогенности по типам занятости и по физиологии групп не идет ни в какое сравнение с выборками в опубликованных на тему мета-анализах (рис. 1), наглядно иллюстрирующих старинный мем для такого типа синтетических исследований – «объединение яблок с апельсинами» [12, 13] (детей со стриженным лишаем с шахтерами урановых рудников). Тем не менее, и в нашем pooled-анализе, хотя он выполнен только для работников ядерной индустрии, типы занятости – различны. От АЭС – до оружейного плутония и переработки урана. По-видимому, это допущение при мета- и pooled-анализах персонала каких-либо отраслей – в той или иной степени неустранимо.

И здесь уместно закончить весьма известными на Западе высказываниями исследователей, стоявших у истоков доказательности в эпидемиологии и медицине.

«Если мы просим доказательств в медицине или в любой другой эмпирической науке, то мы просим того, чего не существует». ('If we ask for proof in medicine, or any other empirical science, we may be asking for something that does not exist' [56]; цитировано по [57].)

J. Cornfield, 1954:

«Вся научная работа является неполной, будь то наблюдательные или экспериментальные исследования. Вся научная работа может быть разрушена или изменена путем продвижения знания. [Но] это не дает нам свободы игнорировать уже имеющиеся данные или откладывать действие, которое, по-видимому, требуется в данный момент». ('All scientific work is incomplete – whether it be observational or experimental. All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time' [58].)

A.B. Hill, 1965:

Выводы

1. На основе поддерживаемой базы данных (базы источников) по эффектам у работников ядерной индустрии сформирована выборка основных мировых исследований зависимости смертности от болезней системы кровообращения (коды 390–459 по ICD-9 и коды I00–I99 по ICD-10) от дозы внешнего облучения. Выборка включила 30 работ (из которых три дублируют другие) и охватила когорты из 6 стран плюс интернациональную когорту работников из 15 стран).

2. Для выборки, в большинстве случаев на основе опубликованных стандартизованных индексов смертности (SMR), проведен расчет относительных рисков (RR) указанного показателя для выделенных дозовых групп с последующей обработкой материала на предмет алогичных и выпадающих значений (исходная выборка: $n = 207$; конечная выборка: $n = 199$; охватывает очень малые (0–10 мЗв), малые (>10 –100 мЗв) и средние (>100 –1000 мЗв) дозы; данные для больших доз (>1000 мЗв; $n = 4$), в связи с сомнительностью, исключались). Распределение в выборке по диапазонам доз следующим: очень малые – 15,8 %, малые – 45,8 %, средние – 36,4 % и большие – 2 %. То есть более чем 60 % работников ядерной индустрии накапливают только малые дозы внешнего облучения, хотя выборка включала множество начавших деятельность еще в 1940-х гг.
3. На основе конечной выборки выполнен систематический обзор и pooled-анализ RR для смертности от болезней системы кровообращения в зависимости от дозы в ординальной шкале (малые, средние, и диапазоны до и после установленного UNSCEAR и ICRP порога для смертности от названных патологий в 0,5 Гр (Зв)).
4. Для всего диапазона доз (0–1000 мЗв) и для средних доз (100–1000 мЗв) обнаружены статистически значимые тренды повышения RR при выражении в регрессиях пяти типов (линейная, биномиальная (квадратичная), логарифмическая, экспоненциальная, логистическая; кроме статистически незначимой логарифмической зависимости для всего диапазона). Хотя значения коэффициентов r были невелики (максимум $r = 0,230$ – $0,293$), эффект выявлялся однозначно, особенно для средних доз. ERR на 1 Гр (Зв), рассчитанный для средних доз по линейной регрессии, составил 0,54. Это значение выше, чем полученные ранее другими авторами и нами в мета-анализах для различных облученных групп, но должно рассматриваться как наиболее адекватная величина для работников ядерной индустрии.
5. Не было обнаружено никакой зависимости от дозы для диапазона очень малые + малые дозы (0–100 мГр); коэффициенты r для пяти регрессий были или ничтожны, или отрицательны, при отчетливой статистической незначимости. Таким образом, для малых доз хронического облучения учащение смертности от болезней системы кровообращения отсутствует для наиболее адекватной группы (работники ядерной индустрии) применительно к подобно-го рода исследованиям.
6. Для диапазона допороговых (согласно UNSCEAR и ICRP) доз (0–500 мЗв) обнаружена только слабая тенденция к увеличению RR в зависимости от дозы, статистически незначимая, несмотря на большой размер выборки ($n = 191$), в то время как для диапазона доз 500–1000 мЗв, охватывающего всего 8 групп, выявилась самая высокая среди проведенных pooled-анализов тенденция к увеличению риска в зависимости от уровня экспозиции ($r = 0,297$ – $0,423$; статистически незначимо в связи с малой величиной выборки).
7. Для смертности от болезней системы кровообращения после облучения следует строго придерживаться установленной UNSCEAR и ICRP и подтвержденной в настоящем pooled-анализе величины порога в 0,5 Гр и, в связи с отсутствием каких-либо эффектов малых доз на наиболее адекватной для подобных оценок группе (на работниках ядерной индустрии), более не поднимать вопроса про малые дозы в контексте указанных патологий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. Volume I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. (Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Пер. с англ. Том I. ВОЗ, Женева. М.: Медицина, 1980. – 758 с.)
- Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2024/01/09).
- UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol. I. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. United Nations. – New York, 2008. P. 325–383.
- UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. United Nations. – New York, 2011. – 106 p.
- UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. United Nations. – New York, 2013. P. 1–268.
- UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. – New York, 2020. P. 21–192.
- ICRP Publication 118. 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. Annals of the ICRP. Ed. by C.H. Clement. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. – 325 p.
- Hamada N., Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects // J. Radiat. Res. 2014. Vol. 55. № 4. P. 629–640. <https://doi.org/10.1093/jrr/ruu019>.
- Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // Brit. Med. J. 2010. V. 340. Article b5349. 8 p. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>.
- Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Конъюнктурный подход к понятию о диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ в зарубежных обзорных источниках: нет изменений за 18 лет. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 33–40. Koterov AN, Wainson AA. Conjunctural approach to the concept of low dose radiation range with low let in foreign review sources: no changes for 18 years. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2022;67(5):33–40. (In Russ., Engl. abstr.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-5-33-40>.
- Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. Koterov A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2013;58(2):5–21. (In Russ., Engl. abstr.).
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Бирюков А.П. Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и мета-анализов, декларирующих эффекты малых доз // Радиационная радиология. 2023, том 63, № 1, с. 3–33. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A., Dibirgadzhiyev I.G., Biryukov A.P. Excess relative risk of mortality from disease of the circulation system after irradiation: report 1. Overview of reviews and meta-analysis declared effects of low doses // Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya. (Radiation biology. Radioecology; Moscow). 2022;63(1):3–33. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S0869803123010095>.
- Koterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A., Dibirgadzhiyev I.G., Biryukov A.P. Excess relative risk of mortality from diseases of the circulation system after irradiation: report 1. overview of reviews and meta-analysis declared effects of low doses. Biology Bulletin (Moscow). 2023. V. 50. № 12. P. 3155–3183. <https://doi.org/10.1134/S1062359023120142>.
- Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B., Tapio S., Bernier M.-O., Kreuzer M. et al. Ionising radiation and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Brit. Med. J. 2023. V. 380. Article e072924. 16 p. (with Suppl. 81 p.). <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072924>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 80–84. Koterov AN, Ushenkova LN, Wainson AA. Nuclear workers – on the question of unification of russian-language terminology (brief report). Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(3):80–84. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель). 2020. № 1. С. 17–31. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers. Medical and Biological Problems of Life Activity (Gomel). 2020; (1): 17–31. (In Russ., Engl. abstr.)
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // Медицина катастроф. 2021. № 3. С. 34–41. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the risk of mortality from solid cancers after radiation incidents and occupational exposures. Meditsina katastrof ('Disaster Medicine', Moscow) 2021;(3):34–41 (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>.
- Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т. 62. № 3. С. 227–239. Koterov A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Average accumulated radiation doses for world nuclear workers: low doses, low effects. Comparison with doses for medical radiologists. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya. (Radiation biology. Radioecology; Moscow). 2022;62(3):227–39. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S0869803122030043>. (In Russ. Engl. abstr.)
- Koterov A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Average accumulated radiation doses for global nuclear workers: low doses, low effects, and comparison with doses for medical radiologists // Biology Bulletin. 2022. V. 49. № 12. P. 2475–2485. <https://doi.org/10.1134/S106235902212007X>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П. Избыточный относительный риск катарактогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии: систематический обзор и мета-анализ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 21–32. Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiyev IG, Wainson AA, Kalinina MV, Biryukov AP. Excess relative risk of cataractogenic lense disorders in nuclear workers: systematic review and meta-analysis. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(3):21–32. (In Russ. Engl. abstr.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-21-32>.
- 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-анализ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 4. С. 43–50. Koterov AN, Ushenkova LN, Kalinina MV, Biryukov AP. The 'Healthy worker effect' on indexes of total mortality and malignant neoplasms mortality for nuclear and chemical workers: meta-analysis. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(4):43–50. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50>.
- Boice JD Jr. The importance of radiation worker studies // J. Radiol. Prot. 2014. V. 34. № 3. P. E7–E12. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/E7>.
- Wakeford R. The growing importance of radiation worker studies // Br. J. Cancer. 2018. V. 119. № 5. P. 527–529. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0134-6>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «Временная зависимость». Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's criteria 'Temporality'. Reverse causation and its radiation aspect // Radiats. Biol. Radioecol. ('Radiation biology. Radioecology'; Moscow). 2020. V. 60. № 2. P. 115–152. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S086980312002006X>.
- Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's Temporality criterion: reverse causation and its radiation aspect // Biology Bulletin. 2020. V. 47. № 12. P. 115–152. <https://doi.org/10.1134/S1062359020120031>.
- Simon S.L., Linet M.S. Radiation-exposed populations: who, why, and how to study // Health Phys. 2014. V. 106. № 2. P. 182–195. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000006>.
- Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M., Jiang H., Semenciw R., Band P.R. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // Am. J. Epidemiol. 1998. V. 148. № 6. P. 564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>.
- UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. I. 'Level'. Annex C. Doses from occupational exposure. United Nations. – New York. 1972. P. 173–86.
- Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B., Scheuchenpflug T., Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // Int. J. Epidemiol. 1999. V. 28. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>.
- Archer V.E., Coons T., Saccomanno G., Hong D.Y. Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners // Health Phys. 2004. V. 87. № 5. P. 480–489. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000133216.72557.ab>.
- Kendall G.M., Muirhead C.R., Mac Gibbon B.H., O'Hagan J.A., Conquest A.J., Goodill A.A., Butland B.K., Fell T.P., Jackson D.A., Webb M.A. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National

- Registry for Radiation Workers // *Brit. Med. J.* 1992. V. 304. № 6821. P. 220–225. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6821.220>.
32. Muirhead C.R., Goodill A.A., Haylock R.G., Vokes J., Little M.P., Jackson D.A., O'Hagan J.A., Thomas J.M., Kendall G.M., Silk T.J., Bingham D., Berridge G.L. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers // *J. Radiol. Prot.* 1999. V. 19. № 1. P. 3–26. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/002>.
 33. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L.C., Zhang W. Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. – Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ, 2009b. – 150 p.
 34. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L.C., Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer.* 2009a. V. 100. № 1. P. 206–212. Supply. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>.
 35. Azizova T.V., Grigorieva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure // *J. Radiol. Prot.* 2015. V. 35. № 3. P. 517–538. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/3/517>.
 36. Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S., McNamee R., Wakeford R., Liu H., de Vocht F., Agius R.M. An Assessment of Radiation-Associated Risks of Mortality from Circulatory Disease in the Cohorts of Mayak and Sellafield Nuclear Workers // *Radiat. Res.* 2018. V. 189. № 4. P. 371–388. <https://doi.org/10.1667/RR14468.1>.
 37. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S., Briks K.V., Hamada N. Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948–2018 // *J. Radiol. Prot.* 2022. V. 42. № 2. Article 021511. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac4ae3>. DOI: 10.1088/1361-6498/ac4ae3
 38. Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н., Пикулина М.В., Мосеева М.Б. Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению // *Тер. Арх.* 2017. Т. 89. № 1. С. 18–27. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Mortality from circulatory diseases in a cohort of patients exposed to chronic radiation. *Ter. Arkh.* 2017;89(1):18–27. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>.
 39. Shilnikova N.S., Koshurnikova N.A., Bolotnikova M.G., Kabirova N.R., Kreslov V.V., Lyzlov A.F., Okatenko P.V. Mortality among workers with chronic radiation sickness // *Health Phys.* 1996. V. 71. № 1. P. 86–9. <https://doi.org/10.1097/00004032-199607000-00014>.
 40. Gilbert E.S., Fry S.A., Wiggs L.D., Voelz G.L., Cragle D.L., Petersen G.R. Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plant // *Radiat. Res.* 1989. V. 120. № 1. P. 19–35. <https://doi.org/10.2307/3577633>.
 41. Gilbert E.S., Cragle D.L., Wiggs L.D. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant // *Radiat. Res.* 1993. V. 136. № 3. P. 408–421. <https://doi.org/10.2307/3578555>.
 42. Gilbert E.S., Buchanan J.A. An alternative approach to analyzing occupational mortality data // *J. Occup. Med.* 1984. V. 26. № 11. P. 822–828. <https://doi.org/10.1097/00043764-198411000-00012>.
 43. Gilbert E.S., Omohundro E., Buchanan J.A., Holter N.A. Mortality of workers at the Hanford site: 1945–1986 // *Health Phys.* 1993. V. 64. № 6. P. 577–590. <https://doi.org/10.1097/00004032-199306000-00001>.
 44. Zielinski J.M., Ashmore P.J., Band P.R., Jiang H., Shilnikova N.S., Tait V.K., Krewski D. Low dose ionizing radiation exposure and cardiovascular disease mortality: cohort study based on Canadian National Dose Registry of Radiation Workers // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2009. V. 22. № 1. P. 27–33. <https://doi.org/10.2478/v10001-009-0001-z>.
 45. Zablotska L.B., Ashmore J.P., Howe G.R. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. V. 161. № 6. P. 633–641. <https://doi.org/10.1667/rr3170>.
 46. 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. экол.* 2023. Т. 63. № 3. С. 179–192. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhev 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 // *Med. truda i prom. ecol.* (Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology; Moscow). 2023. V. 63. № 3. P. 179–192. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-179-192>.
 47. 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 // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2021. Т. 61. № 3. С. 300–332. 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'; Moscow). 2021. V. 61. № 3. P. 300–332. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>.
 48. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790. Kokunin V.A. Statistical processing of data from a small number of experiments // *Ukr. Biokhim. Zh.* ('Ukrainian Journal of Biochemistry'; Kiev). 1975. V. 47. № 6. P. 776–791. (In Russ.)
 49. Mostarac P., Malaric R., Hegedusi H. Comparison of outliers elimination algorithms // *Proc. 7th Intern. Conf., Smolenice, Slovakia. Measurement.* 2009. P. 49–52. Also table 'Chauvenet's criterion for rejecting a reading': <https://chetaero.files.wordpress.com/2016/11/chauvenet.pdf> (address data 2024/01/12).
 50. Zablotska L.B. Mortality analysis of the Canadian and German uranium processing. Contract 87055-13-0577. Canadian Nuclear Safety Commission. Final Report. July 31, 2015. – 43 p. <http://www.nuclearsafety.gc.ca/eng/pdfs/research-project-R587-1.pdf> (address data 2017/02/13; in 2024 source unavailable).
 51. Zhivin M.S. Epidemiological study of workers employed in the French nuclear fuel industry and analysis of the health effects of uranium compounds according to their solubility // *These de doctorat.* (France); Université Paris-Saclay, 2015. – 198 p. https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/Formation_recherche/Theses/Theses-soutenues/DRPH/Documents/2015-These-Zhivin.pdf (address data 2024/01/12).
 52. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Калинина М.В., Бирюков А.П., Ласточкина Е.М. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkov E.S., Kalininna M.V., Biryukov A.P., Lastochkina E.M. et al. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size // *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2019. V. 64. № 6. P. 12–24. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>.
 53. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP.* Ed. by J. Valentin. – Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. – 329 p.
 54. Hamada N., Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. № 4. P. 629–640. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru019>.
 55. Rubin P., Casaret G. A direction for clinical radiation pathology. The tolerance dose. In: 'Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue'. Ed. by JM Vaeth. 6th Annual San Francisco Cancer Symposium, San Francisco, Calif., October 1970. *Proceedings. Front Radiat Ther Oncol.* Basel, Karger, 1972. V. 6. P. 1–16. <https://doi.org/10.1159/000392794>.
 56. Cornfield J. Statistical relationships and proof in medicine [Editorial] // *Am. Statistician.* 1954. V. 8. № 5. P. 19–21.
 57. Lanes S.F. Error and uncertainty in causal inference. In: 'Causal Inference'. Ed. by K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources. 1988. P. 173–188.
 58. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. V. 58. № 5. P. 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 27.12.2023.

И.О. Томашевский, О.С. Корникова

ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА

Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

Контактное лицо: Игорь Остапович Томашевский, e-mail: tomash_io@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Продemonстрировать клиническое наблюдение, при котором для установления диагноза необходимо было применить восемь методов диагностики коронарной патологии, четыре из которых являются лучевыми.

Материал и методы: Для установления диагноза у кардиологического больного с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз были применены эхокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), велоэргометрия (ВЭ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ) для оценки кальциноза коронарных артерий, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная компьютерная томография (МРТ), позитронная-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ), коронароангиография (КАГ).

Результаты: Последовательное применение восьми диагностических методов, четыре из которых являются лучевыми, позволили установить у обследуемого с ИБС кардиосклероз в 4, 5, 10, 11 сегментах сердца, осложнившийся аневризмой левого желудочка в нижней и боковой стенках с незначительной ишемией на высоте физической нагрузки. Необходимость применения ОФЭКТ/РКТ в комплексной диагностике ИБС состояла в том, что, используя гибридный томограф и последовательно применяя в одной диагностической процедуре два исследования (РКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом), представляется возможным получить 26 показателей исследования (при РКТ – 4 показателя, оценивающих кальциноз коронарных артерий, при ОФЭКТ – 11 показателей перфузии и 11 показателей функции миокарда).

Заключение: Продemonстрировано клиническое наблюдение диагностики ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и аневризмой левого желудочка, в котором были применены восемь технологий диагностики (ЭКГ, ХМ, ВЭ, РКТ, ОФЭКТ, МРТ, ПЭТ), четыре из которых относятся к лучевой диагностике (РКТ, ОФЭКТ, ПЭТ, КАГ). Особенностью последовательной гибридной томографии (РКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом) состоит в том, что эта технология позволяет получить 26 показателей исследования.

Ключевые слова: лучевая диагностика, сердце, рентгеновская компьютерная томография, ОФЭКТ/КТ, ишемическая болезнь

Для цитирования: Томашевский И.О., Корникова О.С. Значение лучевых методов в диагностике ишемической болезни сердца у конкретного пациента // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 49–52. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-49-52

I.O. Tomashevsky, O.S. Kornikova

The Importance of Radiation Methods in the Diagnosis of Coronary Heart Disease in a Specific Patient

Central Clinical Hospital RZD-Medicine, Moscow, Russia

Contact person: I.O. Tomashevsky, e-mail: tomash_io@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Demonstrate a clinical observation in which to establish a diagnosis it was necessary to use eight methods for diagnosing coronary pathology, four of which are radiation.

Material and methods: To establish a diagnosis in a cardiac patient with suspected coronary heart disease (CHD), post-infarction cardiosclerosis, echocardiography (ECG), Holter monitoring (HM), bicycle ergometry (VE), X-ray computed tomography (X-ray computed tomography) to determine calcification of the coronary arteries, single-photon selective computer tomography (SPECT), magnetic resonance computed tomography (MRI), positron emission computed tomography (PET), coronary angiography (CAG).

Results: The sequential use of eight diagnostic methods, four from radiation, was established when observing cardiosclerosis with coronary heart disease, cardiosclerosis in the 4, 5, 10, and 11 segments of the heart, complicated by a left ventricular aneurysm in the lower and lateral walls with minor ischemia at the height of physical activity. The need to use SPECT/CT in the complex diagnosis of coronary heart disease consists of using hybrid tomography and sequentially performing two studies in one diagnostic procedure (X-ray computed tomography and SPECT with ^{99m}Tc -technetrit) it seems possible to obtain 26 study indicators (with X-ray computed tomography – 4 indicators assessing calcification of the coronary arteries, with SPECT – 11 indicators of perfusion and 11 indicators of myocardial function).

Conclusion: A clinical observation of the diagnosis of coronary artery disease with post-infarction cardiosclerosis and left ventricular aneurysm was demonstrated in which eight diagnostic technologies were used (ECG, CM, VE, CT, SPECT, MRI, PET, and CAG), four of which relate to radiation diagnostics (X-ray CT, SPECT, PET, and CAG). A feature of sequential hybrid tomography (X-ray CT and SPECT with ^{99m}Tc -technitrite) is that this technology allows you to obtain 26 research indicators.

Keywords: radiation diagnostics, heart, x-ray computed tomography, SPECT/CT, ischemic disease

For citation: Tomashevsky IO, Kornikova OS. The Importance of Radiation Methods in the Diagnosis of Coronary Heart Disease in a Specific Patient. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):49–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-49-52

Введение

Диагностику ишемической болезни сердца (ИБС), даже при отсутствии её высокой клинической вероятности, рекомендовано начинать с применения неинвазивных визуализирующих методов. Пациентам со стабильной ИБС и известным обструктивным поражением коронарных артерий применение нагрузочных тестов также рекомендовано для оценки функциональной значимости стенозов и определения необходимости проведения реваскуляризации. В связи с расширением возможностей диагностики в настоящее время врачу-кардиологу доступен выбор оптимальных диагностических технологий в зависимости от клинической картины ИБС и индивидуальных особенностей пациента. Следует подчеркнуть, что время от времени людям, имеющим I или II функциональные классы стенокардии по классификации CCS, чья профессия или другие обстоятельства представляют опасность для них или окружающих, необходимо проводить коронарографию даже при отсутствии выявления факторов высокого риска неблагоприятного исхода во время неинвазивного тестирования. Такие необходимые для учета обстоятельства могут быть у пилотов самолетов, машинистов поездов, пожарных, водителей школьных автобусов, профессиональных спортсменов и представителей других профессий. У некоторых пациентов для постановки диагноза необходимо применять большинство технологий диагностики ИБС: эхокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), велоэргометрию (ВЭ), рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) для оценки кальциноза коронарных артерий, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), магнитно-резонансную компьютерную томографию (МРТ), позитронную-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ), коронароангиографию (КАГ). В качестве примера современной диагностики ИБС у конкретного пациента с профессией машиниста приводим следующее наблюдение.

Материал и методы

Пациент Л.С.Н. 47 лет направлен на обследование сердца с диагнозом ИБС, постинфарктный кардиосклероз 2-месячной давности. Для установления диагноза применялись следующие методы: ЭКГ, ХМ, ВЭ, ОФЭКТ/РКТ, МРТ, ПЭТ/КТ, КАГ.

Результаты и обсуждение

Заключение по ЭКГ: симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка. Систолическая функция миокарда снижена с нарушением локальной кинетики (выявлены зоны парадоксального движения миокарда: гипокинез нижнее-базального (4 сегмент), нижнее-среднего (10 сегмент), базально-перегородочного (3 сегментов). Нарушение диастолической функции миокарда обоих желудочков по I типу. Фракция выброса 51 % при норме более 52 %. Заключение по ХМ: пауз и ишемических эпизодов не выявлено. Заключение по ВЭ: проба на коронарную недостаточность отрицательная. Таким образом, у пациента с направляющим диагнозом ИБС, постинфарктный кардиосклероз можно подтвердить по данным ЭКГ (гипокинез 4, 10, 3 сегментов с нарушением систолической и диастолической функции миокарда и небольшим снижением фракции выброса), причем по данным ХМ и ВЭ ишемических эпизодов и коронарной недостаточности не выявлено. Для уточнения степени кардиосклероза, наличия возможной аневризмы, которая может иметь место, и дальнейшего прогноза были проведены РКТ и ОФЭКТ. Следует подчеркнуть, что, используя гибридные томографы и последовательно

применяя в одной диагностической процедуре два исследования (РКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом) представляется возможным получить 26 показателей исследования (при РКТ – 4 показателя, оценивающих кальциноз коронарных артерий, при ОФЭКТ – 11 показателей перфузии и 11 показателей функции миокарда) [1–3]. Заключение по последовательно-сочетаемой гибридной ЭКГ-синхронизированной РКТ и ОФЭКТ: РКТ для оценки кальциноза коронарных артерий: показатель общего кальциевого индекса коронарных артерий составляет 1233,8 единиц, что соответствует максимальной степени кальциноза коронарных артерий, который локализуется в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПНА) – 778,7 единиц; в правой коронарной артерии (ПКА) – 425,4 единиц; в огибающей ветви левой коронарной артерии (ОА) – 29,7 единиц (см. рис. 1 ряд «А»); ОФЭКТ с РКТ коррекцией после внутривенного введения радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрил:

- В покое – очень глубокая степень снижения перфузии в 4 сегментах: задне-боковой средний (11 сегмент) и базальный (5), задний средний (10) и базальный (4); умеренная – в 4 сегментах: верхушка (17), апикально-передний (13), апикально-боковой (16), апикально-задний (15), незначительная – в 3 сегментах: передний средний (7), передне-боковой средний (12), передне-перегородочный средний – 14 сегмент (см. рис. 1 ряд «Б» и «В»); увеличены конечный диастолический и систолический объёмы, снижена фракция выброса; систолическая функция нарушена, диастолическая функция нарушена; показатель диастолической дисфункции (длительность диастолы) повышен; подвижность сердечной стенки – выявлены зоны парадоксального движения в одном сегменте: задне-боковой базальный (5), зоны выраженного гипокинеза в 3 сегментах: передне-боковой базальный (6), задне-боковой средний (11), задний базальный (4), и зоны умеренного гипокинеза в одном сегменте: передне-боковой средний – 12 сегмент (см.рис. 2, ряд «Д»); систоло-диастолическое утолщение существенно снижено в 8 сегментах: апикально-боковой (16), передне-боковой средний (12) и базальный (6), задне-боковой средний (11) и базальный (5), задний средний (10) и базальный (4), задне-перегородочный базальный – 3 сегмент (см. рис. 2 ряд «Е»); внутрижелудочковая асинхрония имеется.
- При физической нагрузке (велоэргометр 125 Вт – 5 мин) остаётся выраженное необратимое снижение перфузии в указанных выше сегментах с небольшой площадью стресс-индуцированной ишемии (4 %) в тех же сегментах, что и в покое, и нарушение контрактильной функции, но без отрицательной динамики при нагрузке. При сравнении с результатами ХМ и ВЭ, при которых ишемических эпизодов не выявлено и проба на коронарную недостаточность отрицательная, при сравнении ОФЭКТ/РКТ миокарда при нагрузке и в покое выявлен умеренно выраженный ишемический дефицит перфузии в 6 %. Прогноз по результатам ОФЭКТ/РКТ миокарда: 1) Частота возникновения внезапной смерти 2,9 %, инфаркта миокарда 4,2 %. 2) Частота смертности в зависимости от вида терапии: консервативная – 6,7 %, реваскуляризации – 2 %. Для сравнения приводим прогноз по результатам ОФЭКТ/РКТ миокарда при профилактическом обследовании пациента 75 лет без ИБС: 1) Частота возникновения внезапной смерти 0,3 %, инфаркта миокарда 0,5 %. 2) Частота смертности в зависимости от вида терапии: консервативная – 1 %, реваскуляризация – 1,3 %.

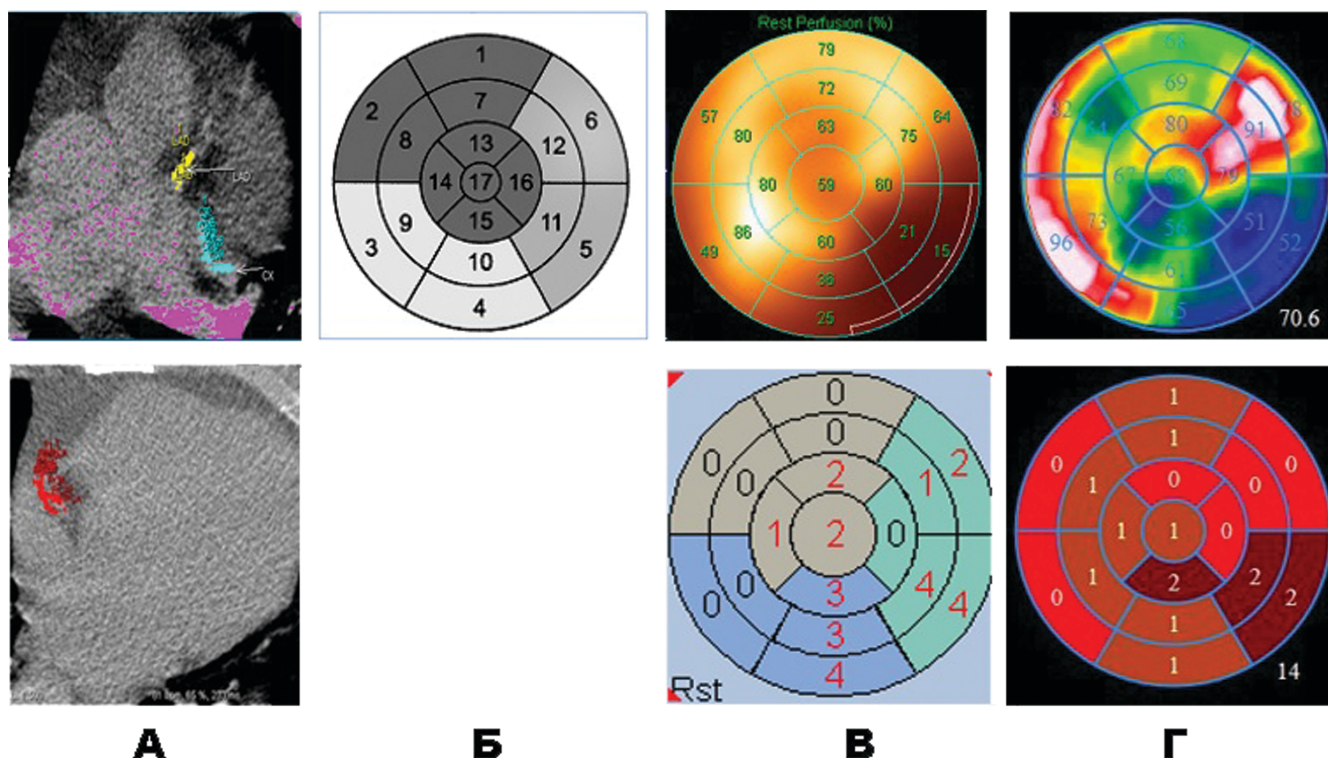


Рис. 1. Изображение кальцинированных коронарных артерий при РКТ (ряд А), нарушения перфузии миокарда в процентах и баллах при ОФЭКТ/КТ после внутривенного введения ^{99m}Tc -технетрила (ряд В), нарушение метаболизма глюкозы миокарда в процентах и баллах при ПЭТ/КТ после внутривенного введения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ряд Г) у пациента Л.С.Н. 47 лет; схемы полярной карты левого желудочка с номерами сегментов (Б)

Fig. 1. Image of calcified coronary arteries with RCT (row A), impaired myocardial perfusion in percentage and points with SPECT/CT after intravenous administration of ^{99m}Tc -MIBI (row B), impaired myocardial glucose metabolism in percent and points with PET/CT after intravenous administration of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (row Г) patient L.S.N. 47 years old; diagrams of the polar map of the left ventricle with segment numbers (Б)

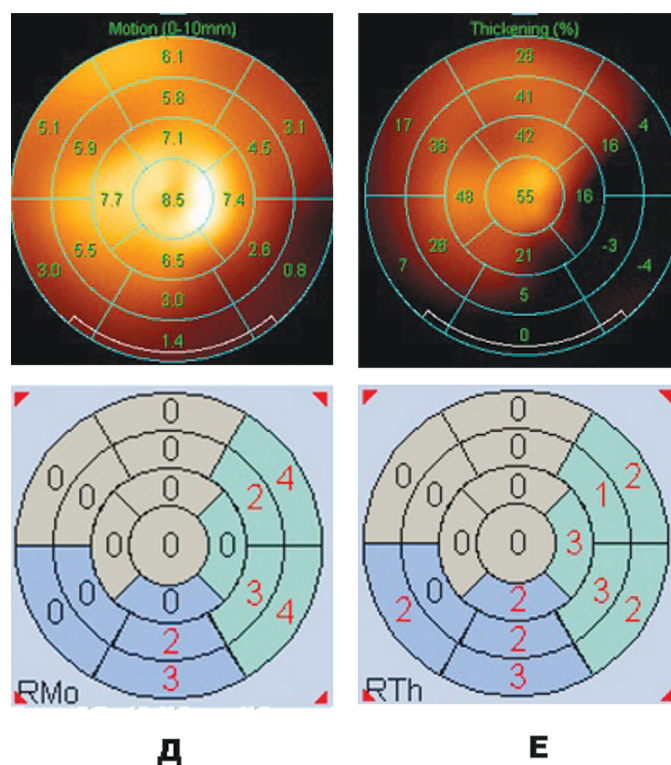


Рис. 2. Изображение подвижности сердечной стенки (ряд Д) и систоло-диастолического утолщения (ряд Е) у пациента Л.С.Н. 47 лет
Fig. 2. Image of cardiac wall mobility (row Д) and systolic-diastolic thickening (row Е) of patient L.S.N. 47 years old

Таким образом, при РКТ выявлена максимальная степень кальциноза коронарных артерий; при ОФЭКТ – очень глубокая степень снижения перфузии в 4 сегментах (4, 5, 10, 11), умеренная – в 4 (13, 16, 17), незначительная – в 3 сегментах (7, 12, 14), увеличены конечный диастолический и систолический объёмы, снижена фракция выброса; систолическая функция нарушена, диастолическая функция нарушена, имеются зоны парадоксального движения (5 сегмент) и выраженного гипокинеза в 4, 6, 11 сегментах, систоло-диастолическое утолщение существенно снижено в 8 сегментах (3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 16). При физической нагрузке остаётся выраженное необратимое снижение перфузии в 4, 5, 10, 11 сегментах (то есть в тех же сегментах, что и в покое) с небольшой площадью стресс-индуцированной ишемией (4 %) и нарушением контрактильной функции, но без отрицательной динамики.

Полученные результаты в части контрактильной функции полностью совпадают с данными ЭКГ (систолическая функция миокарда снижена с нарушением локальной кинетики с выявлением зоны парадоксального движения миокарда: гипокинез 3, 4, 10 сегментов. Нарушение диастолической функции миокарда обоих желудочков по 1 типу. Фракция выброса 51 % при норме более 52 %). Наличие выраженного гипокинеза с парадоксальным движением и существенным снижением систоло-диастолического утолщения в сегментах с очень глубокой степени снижения перфузии может свидетельствовать о наличии аневризмы левого желудочка, захватывающей 4, 5, 10, 11 сегменты.

Для уточнения наличия аневризмы проведена МРТ сердца. Заключение по МРТ сердца: снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка с фракцией выброса в 45 %. Формирование аневризмы левого желудочка в нижней и боковой стенках (4, 5, 10, 11, 15 сегменты). Расширение левого желудочка. По результатам всех предыдущих исследований у пациента имеются рубцовые изменения миокарда с формированием аневризмы левого желудочка в нижней и боковой стенках без ишемии.

Для оценки жизнеспособности миокарда вне рубцовых и аневризматических изменений показана ПЭТ/РКТ с ^{18}F -ФДГ. Заключение по ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: признаки рубцовых изменений миокарда в задней части боковой

стенки (11 и 5 сегменты), в нижней стенке (10 и 4 сегменты), в среднем сегменте передне-перегородочной области (8 сегмент); ишемизированного жизнеспособного миокарда в передней стенке (1, 7, 13 сегменты), в передней части боковой стенки (6, 12, 16 сегменты), в задней стенке (4, 10) базальных сегментах межжелудочковой перегородки – 2, 3, 9, 14 сегменты (см. рис. 1, ряд «Г»).

Таким образом, на основании проведённого обследования можно заключить, что у пациента имеется постинфарктный кардиосклероз 4, 5, 10, 11 сегментов, которые нежизнеспособны, остальные 12 сегментов являются жизнеспособными. Для решения вопроса о необходимости эндоваскулярной реваскуляризации миокарда показана КАГ. Заключение по КАГ: Тип коронарного кровообращения – правый. Ствол левой коронарной артерии – типично расположен, проходим, средней длины, кальцинирован, устьевой стеноз до 30 %. ПНА – типично расположена, проходима, кальцинирована, фузиформно расширена в проксимальном сегменте диаметром 5 мм на протяжении 11 мм, далее неровности контуров. ОА – типично расположена, кальцинирована, артерия малого диаметра, окклюзирована в среднем сегменте. ПКА – типично расположена, проходима, кальцинирована, фузиформное расширение на всем протяжении до 5,3 мм, неровности контуров. ЗБВ – окклюзирована от устья, с восстановлением кровотока по межсистемным коллатералям. Следует подчеркнуть, что кальциноз ПНА, ОА, ПКА выявленный при КАГ, полностью совпадает с таковым, обнаруженным при РКТ.

Заключение

На основании всех проведённых диагностических процедур можно установить диагноз: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, дилатационная форма, аневризма нижней и боковой стенок левого желудочка. В момент обследования показаний для эндоваскулярной реваскуляризации миокарда нет. Для установления диагноза в этом клиническом наблюдении необходимо было применить большинство современных методик: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, велоэргометрию, рентгеновскую компьютерную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, позитронную-эмиссионную компьютерную томографию, магнитно-резонансную компьютерную томографию, коронароангиографию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Томашевский И.О., Корникова О.С. Гибридная одновременная ЭКГ-синхронизированная эмиссионная и рентгеновская томография в оценке влияния кальциноза коронарных артерий на миокардиальную перфузию, а также функцию, при диагностике кардиальной ишемии // Материалы XVIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2023». М., 2023. С. 131. ISBN 978-5-906484-71-0.
2. Хачирова Э.А. Состояние перфузии и диастолической функции миокарда у больных со стенокардией и неизменными коронарными артериями (по данным гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом): Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2020.
3. А.А. Аншелев В.Б. Сергиенко. Ядерная кардиология. М., НМИЦ кардиологии Минздрава России, 2021. С. 75–125.

REFERENCES

1. Tomashevskiy I.O., Kornikova O.S. Hybrid Simultaneous ECG-Synchronized Emission and X-Ray Tomography in Assessing the Effect of Coronary Artery Calcification on Myocardial Perfusion, as Well as Function, in the Diagnosis of Cardiac Ischemia. *Materials XVIII Vserossiyskogo Natsionalnogo Kongressa Luchevykh Diagnostov i Terapevtov «Radiologiya-2023»* = The Collection of Materials of the XVIII All-Russian National Congress of Radiation Diagnostics and Therapists "Radiologiya-2023". Moscow Publ., P. 131. ISBN 978-5-906484-71-0 (In Russ.).
2. Khachirova E.A. State of Myocardial Perfusion and Diastolic Function in Patients with Stenocardia and Unchanged Coronary Arteries (According to Hybrid Single-Photon Emission Computed Tomography with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Thesis PhD Med. Moscow Publ., 2020 (In Russ.).
3. Anshelev A.A., Sergiyenko V.B. Nuclear Cardiology. Moscow Publ., 2021. P. 75–125 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. В разработке концепции, дизайна, теоретической основы, модификацией методик исследования принимал участие Томашевский И.О. В сборе и анализе литературного материала, статистической обработке данных, написании и научном редактировании текста принимала участие Корникова О.С.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. I.O. Tomashevsky took part in the development of the concept, design, theoretical basis, modification of research methods. O. Kornikova took part in the collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

В.Е. Зайчик¹, В.П. Колотов²**ЯДЕРНО-ФИЗИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ
КАК РАЗДЕЛ МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ**¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Калужская область, Обнинск² Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской Академии Наук

Контактное лицо: Владимир Ефимович Зайчик, e-mail: vzaichick@gmail.com

РЕФЕРАТ

Введение: Медицинская элементология и её подраздел ядерно-физическая медицинская элементология, как важнейшее направление медико-биологической науки, еще в недостаточной мере используется в качестве фундаментальной основы для разработки и использования новых методов диагностики и лечения различных заболеваний, включая онкологические. Для успешного становления ядерно-физической медицинской элементологии как новой научной дисциплины необходимо разработать четкую методологию ее дальнейшего развития.

Результаты и обсуждение: Приведено определение предмета исследования и основных постулатов медицинской элементологии. Показана тесная взаимосвязь знаний о содержании и метаболизме химических элементов, а также их радиоактивных и стабильных изотопов с потребностями медицинской радиологии. Рассмотрены следующие направления исследований: 1) Использование химических элементов, а также их радиоактивных и стабильных изотопов в медицине; 2) Визуализация органов и тканей, а также *in vivo* определение в них содержания химических элементов; 3) Ядерно-физические методы определения химических элементов в образцах тканей и жидкостей тела человека в решении онкологических задач; 4) Роль химических элементов в расчёте поглощённых доз при радиотерапии; 5) Использование ядерно-физических методов при формировании групп повышенного риска онкологических заболеваний. Очерчен круг современных радиационных и ядерных аналитических методов, приемлемых в клинической практике и в качестве адекватного исследовательского инструмента. Продемонстрирована необходимость комплексного использования ядерно-физических и современных аналитических технологий для получения референсных значений содержания химических элементов в различных органах, тканях и жидкостях организма человека в норме и при различных патологических состояниях, а также организации контроля качества измерений и унификации методических подходов.

Определены современные возможности использования достижений медицинской элементологии в решении задач медицинской радиологии и намечены первоочередные задачи на будущее.

Заключение: Неуклонное развитие ядерно-физических методов химического анализа и их внедрение в медицину постоянно расширяют рамки возможностей медицинской элементологии. Развитие этого направления, безусловно, внесёт весомый вклад в будущие успехи медицинской радиологии.

Ключевые слова: медицинская радиология, ядерно-физическая медицинская элементология, химические элементы, норма, патология, экстремальные воздействия, окружающая среда

Для цитирования: Зайчик В.Е., Колотов В.П. Ядерно-физическая медицинская элементология как раздел медицинской радиологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 53–64. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-53-64

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-53-64

V. Zaichick¹, V. Kolotov²**Nuclear Physics Medical Elementology as a Section of Medical Radiology**¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia² V.I. Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry of the Russian Academy of Sciences

Contact person: V. Zaichick, e-mail: vzaichick@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Medical elementology and its subsection nuclear physics medical elementology, as the most important areas of biomedical science, are still insufficiently included in the arsenal of medical radiology as a fundamental basis for the development and use of new methods for diagnosing and treating various diseases, including oncological ones. For the successful establishment of nuclear physics medical elementology as a new scientific discipline, it is necessary to develop a clear methodology for its further development.

Results: The definition of the subject of research and the main postulates of medical elementology is given. The close interrelation of knowledge about the content and metabolism of chemical elements, as well as their radioactive and stable isotopes, with the needs of medical radiology is shown. The following areas of research are considered: 1) The use of chemical elements, as well as their radioactive and stable isotopes in medicine; 2) Visualization of organs and tissues, as well as *in vivo* determination of the content of chemical elements in them; 3) Nuclear physical methods for determining chemical elements in samples of tissues and fluids of the human body in solving oncological problems; 4) The role of chemical elements in calculating absorbed doses during radiotherapy; 5) The use of nuclear physical methods in the formation of groups at increased risk of cancer. A range of modern nuclear physics analytical methods acceptable in clinical practice and as an adequate research tool is outlined. The need for the integrated use of nuclear physics analytical technologies to obtain reference values for the content of chemical elements in various organs, tissues and fluids of the human body in normal and various pathological conditions, as well as to organize the strictest quality control of measurements and unify methodological approaches is demonstrated. The modern possibilities of using the achievements of nuclear physics medical elementology in solving the problems of medical radiology are determined and the priorities for the future are outlined.

Conclusion: The steady development of nuclear physical methods of chemical elements analysis and their implementation in medicine is constantly expanding the scope of possibilities of medical elementology. The development of this area will certainly make a significant contribution to the future successes of medical radiology.

Keywords: *medical radiology, radiation-nuclear medical elementology, chemical elements, norm, pathology, extreme impacts, environment*

For citation: Zaichick V, Kolotov V. Nuclear Physics Medical Elementology as a Section of Medical Radiology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):53–64. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-53-64

Введение

По определению медицинская радиология (от лат. *radius* «луч» + *lógos* — «учение, наука») — раздел медицины, изучающий возможности использования ионизирующего излучения (радиации) для диагностики (радиодиагностика) и лечения (радиотерапия) различных заболеваний (преимущественно онкологических), а также механизмы воздействия радиации на организм человека и возникающие при облучении патологические состояния.

За день рождения радиодиагностики и радиотерапии как самостоятельных разделов медицинской радиологии можно принять 22 декабря 1895 г., когда Вильгельм Конрад Рентген в своём первом публичном сообщении в Физическом институте Вюрцбургского университета об открытии им X-лучей продемонстрировал снимок кисти руки собственной супруги. Возможность использования открытых Рентгеном X-лучей не только для визуализации состояния костной ткани и некоторых органов, но и в целях терапии была высказана практически сразу же после этого события. Это заключение было связано с тем, что врачи, которые начали активно использовать X-лучи в диагностике переломов, туберкулёза и заболеваний сердца, уже через несколько месяцев столкнулись с проблемой поражения кожи на их руках. Буквально через год в 1896 г. в США, Франции и некоторых других странах Европы были предприняты попытки лечения X-лучами рака и заболеваний кожи. К 1900 г. этот метод терапии приобрёл общее название рентгенотерапия, и его успешное использование было показано при лечении некоторых заболеваний волос и кожи.

За точку отсчёта истории радионуклидной терапии можно принять событие, которое произошло тремя годами позже открытия Рентгена. Выделив первый естественный радионуклид-радий в 1898 г., Пьер и Мария Кюри сразу же предположили, что он может быть использован для терапевтических целей, так же как X-лучи. В отличие от рентгеновской трубки, радий был баснословно дорог, поэтому его использование в терапевтических целях было начато лишь в 1901 г. в госпитале Сен-Луи в Париже.

Не так просто обстоят дела с дефиницией медицинской элементологии и определением во времени её начала, как научной дисциплины. Ещё древние греки догадывались, что всё в природе, включая живую материю, состоит из мельчайших атомов (в последующем эти химически неделимые частицы были названы элементами), и, что атомный состав живой материи отражает её состояние. Однако, лишь спустя почти две тысячи лет, первые попытки экспериментального исследования элементного состава органов, тканей и жидкостей человека были предприняты алхимиками. Таким образом, этот раздел знаний имеет многовековую историю. Название «Медицинская элементология» (от лат. *medicus* — врачевный, лечебный и *elementum* — первоначальная простейшая составная часть сложного целого) эта научная дисциплина приобретает лишь в конце XX века, когда число публикаций на тему о роли химических элемен-

тов (ХЭ) в жизнедеятельности, а также о содержании ХЭ в тканях и жидкостях тела человека в норме и при патологических состояниях стало нарастать лавинообразно. Рост числа подобных исследований был связан с разработкой инструментальных методов многоэлементного анализа и появлением коммерчески доступных приборов для их реализации, хотя важность роли ХЭ в жизнеобеспечении была осознана и научно обоснована значительно ранее, в том числе и российскими учеными В.И. Вернадским, А.П. Виноградовым, А.И. Войнаром, В.В. Ковальским и др. [1–5].

В начале нынешнего столетия автором этой статьи была впервые предпринята попытка охарактеризовать «Медицинскую элементологию» как новую научную дисциплину [6, 7]. Прежде всего, был сформулирован предмет исследования «Медицинской элементологии», который включает четыре раздела:

- Изучение закономерностей содержания и распределения ХЭ в различных системах организма человека, органах, тканях, жидкостях, клетках, субклеточных структурах и биологических молекулах, в условиях постоянного контакта и обмена со средой обитания, с учетом пола, возраста, физиологических циклов, национальности, расы, профессии, социального статуса, бытовых традиций, образа жизни и вредных привычек индивида.
- Определение роли и степени участия ХЭ в строительстве и нормальном функционировании жизненно важных систем организма на всех уровнях его организации в периоды зарождения, формирования, зрелости и инволюции, в условиях постоянного контакта и обмена со средой обитания.
- Исследование адаптивных сдвигов в содержании ХЭ в организме на всех уровнях его организации при изменении условий в среде обитания, экстремальных нагрузках и внешних воздействиях.
- Выявление роли ХЭ в этиологии и патогенезе различных заболеваний, а также эффективности использования химических элементов при проведении корригирующих и лечебных мероприятий.

Помимо этого, на основе накопленных фактов и исходя из их систематических и практических объяснений [6, 7], представляется возможным сформулировать четыре основных постулата «Медицинской элементологии», которые во многом определяют методологические аспекты исследований в этой области:

Наличие химических элементов

В биосфере, включая все среды обитания, содержатся все природные ХЭ, имеющиеся на нашей планете, Земля (к настоящему времени их насчитывается 91). Все организмы, включая человека, непрерывно поглощают из среды обитания определенные порции этой среды, из которых извлекаются продукты, необходимые для поддержания жизни. Однако в организмах отсутствуют механизмы абсолютной селекции продуктов, необходимых для жизнеобеспечения. Отсюда следует, что в жидкостях, тканях, органах и теле человека содержатся все

ХЭ, имеющиеся в средах обитания, и, следовательно, на планете Земля. Перечень ХЭ, определяемых в биоматериалах, зависит только от чувствительности используемых аналитических технологий. С развитием методов анализа и повышением их чувствительности число доступных определению ХЭ увеличивается. К этому заключению впервые пришёл российский выдающийся учёный и мыслитель В.И. Вернадский [1, 2].

Гомеостаз содержания ХЭ во внутренней среде, тканях и клетках тела человека

Во всех организмах, включая человека, осуществляется дифференцированный гомеостаз ХЭ, т.е. на всех уровнях организации (внутренняя среда, органы, ткани, клетки и т.д.) содержание ХЭ поддерживается на определенных уровнях. Эти уровни могут изменяться в определённых пределах с возрастом и под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов. С дифференцированным гомеостазом связана неравномерность распределения и различия в скорости обмена ХЭ в органах, тканях, жидкостях и других структурных образованиях организма.

Хотя представление о постоянстве внутренней среды организмов было сформулировано ещё в 1878 г. французским учёным Клодом Бернаром, лишь в 1932 г. американский физиолог Уолтер Кеннон (Walter B. Cannon) предложил термин «гомеостаз» как название для «координированных физиологических процессов, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма». Представление о наличии механизмов гомеостата уровней ХЭ в жидкостях, тканях и клетках организма человека было впервые сформулировано в Институте медицинской радиологии АМН СССР (в настоящее время Медицинский радиологический научный центр – МРНЦ) в конце 60-х годов прошлого столетия. На протяжении более полувека это представление является рабочей гипотезой для разработки новых способов оценки состояния организма человека, в том числе, и для диагностики злокачественных новообразований. К настоящему времени наличие соматического и клеточного гомеостаза ХЭ в организме человека является общепризнанным. Более того, появились многочисленные исследования, вскрывающие механизмы внутриклеточного метаболизма ХЭ и, как следствие, обеспечивающие как внутриклеточный, так и тканевой гомеостаз ХЭ.

Вовлеченность, полезность и вредность ХЭ в теле человека

Поскольку процессы филогенеза и онтогенеза происходят в постоянном контакте организмов со всеми ХЭ сред обитания, ни один из натуральных ХЭ не может рассматриваться, как безучастный для организма и, тем более, быть обозначенным как чужеродный или ксенобиотик (от греческого: *xenos* – чужой, *biotos* – жизнь). Гигантское разнообразие и специфичность биохимических реакций, протекающих в организмах, позволяет предположить, что Ее Величество Природа использовала все имеющиеся у нее ресурсы, включая весь набор ХЭ, для их реализации. Такие характеристики, как «полезность» или «бесполезность» для того или иного ХЭ, определяются лишь текущим уровнем полученной информации о степени его вовлеченности в биохимические процессы. Наши знания в этой области пока еще остаются весьма ограниченными, и мы являемся свидетелями того, как по мере приобретения новых данных круг биологически «полезных» ХЭ постоянно расширяется. Вредное (токсическое) действие ХЭ определяется лишь уровнем его содержания в организме. Прав был

Парацельс (Paracelsus, настоящее имя Филипп Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, 1493–1541), когда заключил, что ничто в природе не является ядом – любое натуральное вещество ядом делает только его доза.

В зависимости характеристики состояния организма от содержания в нём ХЭ можно выделить 4 зоны: дефицит (гипоэлементозы), норма (зона комфорта), избыток (гиперэлементозы) и сверхизбыток (токсикозы). Кривая этой зависимости имеет максимум в диапазоне концентраций ХЭ, при котором организм чувствует себя комфортно (норма). Чем шире этот диапазон, тем меньше вероятность случайного выхода за его пределы вследствие внешнего воздействия. Отсюда становятся понятными причины исторически сложившегося выделения ряда химических элементов как «токсические». К ним причисляют такие элементы, которые характеризуются узким диапазоном нормы и гиперэлементоза, и, следовательно, переход от комфортного состояния к острой токсической реакции происходит даже при незначительном избыточном поступлении ХЭ в организм.

В XX веке много сил и времени было потрачено на выявление так называемых «эссенциальных» (абсолютно необходимых) ХЭ, которые не являются основными элементами биоматерии, но содержатся в организме человека в относительно небольших количествах (микроэлементы – МЭ). При этом использовались дорогостоящие методики (например, создание полноценного корма для экспериментальных животных, полностью лишённого исследуемого ХЭ) и грубые способы оценки «эссенциальности» МЭ (как правило, контролировалось влияние «отсутствия» МЭ в диете на рост и развитие организма животного). В этих исследованиях к середине XX века была доказана «эссенциальность» около десяти МЭ. Однако очевидно, что полностью исключить содержание какого-либо ХЭ из пищи в земных условиях не представляется возможным, и, кроме того, ХЭ в микроколичествах попадают в организм не только с пищей, но и другими путями. Поэтому для МЭ, которые требуются организму в очень малых и ультрамалых количествах для его полноценного развития, такой подход не являлся корректным. С развитием критериев «эссенциальности» и совершенствованием методов оценки влияния МЭ на организм число «эссенциальных» МЭ увеличивается [8, 9], а деление МЭ на «эссенциальные», условно «эссенциальные», и «токсичные» [10] постоянно пересматривается. Так, к началу XXI века число «эссенциальных» и «условно эссенциальных» МЭ, по разным оценкам, приблизилось к тридцати [8, 11]. Поскольку число элементов, вовлечённых в нормальное развитие и функционирование организма человека, постоянно увеличивается с накоплением знаний в этой области, в МРНЦ в конце 60-х годов прошлого столетия было предложено считать, что присутствие всех ХЭ в определённых количествах и соотношениях в жидкостях, тканях и клетках организма, по меньшей мере, не безразлично для его существования. Отсюда следовал вывод о необходимости одновременного определения всех доступных анализу ХЭ в образцах биоматериалов.

Комбинаторность (сочетанность) влияния ХЭ на организм человека

Помимо абсолютных количеств химических элементов в организме, их комбинации в общей совокупности имеют большое значение для жизнедеятельности. Это обусловлено синергизмом и антагонизмом взаимоотношений многих ХЭ. К настоящему времени выявлены механизмы синергизма и антагонизма нескольких МЭ, например, Cu и Zn, Cu и Fe, Se и I, Cr и Cu, Cr и Fe, Zn и

Cd, и некоторых других МЭ. Однако очевидно, что круг межэлементных взаимодействий значительно шире, многообразней и сложнее.

Результаты и обсуждение

Определение предмета исследования и сформулированные постулаты позволяют оценить масштабность целей и задач медицинской элементологии. Очевидно также, что цели и задачи медицинской элементологии неразрывно связаны со многими разделами медицины, включая медицинскую биохимию, фармакологию, физиологию, диетологию, токсикологию, медицинскую экологию, гигиену труда и др. Рассмотрим подробнее общие вопросы ядерно-физической медицинской элементологии и медицинской радиологии, а также наиболее перспективные цели и задачи этого раздела науки.

1. Использование ХЭ, а также их радиоактивных и стабильных изотопов в медицине

В природе ХЭ состоят обычно из одного или смеси нескольких стабильных изотопов. Изотопы одного и того же ХЭ отличаются лишь числом нейтронов. Радиоактивные химические элементы – это элементы, все изотопы которых радиоактивны. К ним относятся Tc, Pm, все элементы от Po до Ac, а также актиниды. Некоторые ХЭ в природе помимо стабильных изотопов содержат и радиоактивные изотопы, но их % вклад весьма незначителен.

Некоторые ХЭ издревле использовались в медицине. Перечень ХЭ, которые в виде неорганических и органических соединений применяются в современной медицине, представлен в табл. 1.

Впервые радиоактивность, как физическое свойство ХЭ, обнаружил в 1896 г. французский физик Анри Беккерель у урана. Через два года в 1898 г. Пьер и Мария Кюри открыли новый ХЭ со значительно более выраженной радиоактивностью, за что он был назван радием. Практически сразу же после выделения радия Пьер и Мария Кюри предположили, что радиоактивность этого элемента может быть использована для терапевтических целей, так же как X-лучи, открытые Рентгеном тремя годами ранее. Однако широкое использование радиоактивных изотопов (радионуклидов) началось несколькими десятилетиями позже, когда было обнаружено, что, воздействуя на стабильные ХЭ различного вида радиацией, можно получать радионуклиды с различными характеристиками, и были разработаны достаточно чувствительные детекторы радиоактивности. Классическим примером использования радионуклида в медицине является ^{131}I , с помощью которого исследуется метаболизм йода на всех уровнях организации организма, а также функция и состояние щитовидной железы [12]. Перечень радионуклидов, которые использовались, используются и проходят испытания в экспериментальной и практической медицине, представлен в табл. 2.

Следует отметить, что помимо радионуклидов, представленных в табл. 2, к настоящему времени в общей сложности известно более 30 фотонных излучателей, пригодных для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и около 80 позитронных излучателей, потенциально интересных для позитронной-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В клинической практике и экспериментальной медицине используют и стабильные изотопы ХЭ. Например, в нейтрон-захватной терапии используются соединения, содержащие стабильные изотопы с высоким сечением захвата тепловых нейтронов, такие, как ^{10}B (распространённость 19,6 %), ^6Li (распространённость 7,42 %) или

^{152}Gd (распространённость 0,205 %). Иногда с целью исключения лучевой нагрузки при обследовании пациентов радиоактивную метку заменяют стабильным аналогом. Например, для определения заражения желудочно-кишечного тракта *Helicobacter* вместо долгоживущего радионуклида ^{14}C используют стабильный изотоп ^{13}C (распространённость 1,1 %). В магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве контрастных агентов используют препараты, содержащие стабильные изотопы ^{205}Tl (распространённость 70 %), ^{83}Kr (распространённость 11,5 %) или ^{129}Xe (распространённость 26 %). В фармацевтических исследованиях в качестве стабильной метки часто используется ^2H (распространённость 0,0115 %).

Замена радионуклида на стабильную метку интересна ещё и тем, что при этом появляется возможность проводить ретроспективную оценку изменений в организме, когда измерение радионуклида в момент проведения обследования невозможно или затруднительно, например, в условиях космического полёта. Так, замена радионуклида ^{82}Br на стабильный бром позволяет проводить ретроспективную оценку изменений объёма внеклеточной жидкости, происходящих в течение всего полёта, после возвращения космонавтов на землю [13, 14].

Важно отметить, что химические свойства разных стабильных и радиоактивных изотопов одного элемента почти одинаковы. Благодаря этому поведение радионуклидов и стабильных изотопов, вводимых в организм человека, практически не отличается от поведения ХЭ в его природной изотопной смеси. Отсюда следует, что в современной медицине, включая медицинскую радиологию, уже используются если не все, то очень многие ХЭ периодической таблицы Д.И. Менделеева. Использование препаратов, содержащих радионуклиды или стабильные изотопы, требует предварительного тщательного изучения их фармакокинетики. Абсолютную необходимость подобных исследований доказательно иллюстрирует печально известная история с диоксидом тория ThO_2 («Торотраст»), который активно использовался в качестве контрастного вещества при рентгенологических обследованиях в 30–50-х годах прошлого века в Европе и США [15]. Поскольку в процессе трансформации введённого фармпрепарата в организме происходит отщепление радионуклида или стабильного изотопа от молекулы носителя, необходимо исследовать не только поведение самого фармпрепарата, но и входящих в его состав радиоактивных или стабильных изотопов, другими словами, ХЭ, к которому эти изотопы относятся. Последнее полностью совпадает с задачами медицинской элементологии.

2. Визуализация органов и тканей, а также *in vivo* определение в них содержания химических элементов

Помимо конвенциональных рентгенологических исследований, в современной медицине используются и другие методы визуализации органов и тканей тела человека путем внешнего воздействия на организм. К таким высоко информативным методам относятся рентгеновская компьютерная томография (КТ) и МРТ. КТ – метод неразрушающего послойного рентгеновского исследования внутреннего строения организма. Поскольку рентгеновское излучение поглощается/рассеивается в основном за счет взаимодействия с электронами, то изображение, получаемое на рентгенограммах или в КТ, отражает распределение суммарной концентрации ХЭ в органах, тканях и жидкостях. Таким образом, эти изображения есть не что иное, как простран-

Таблица 1

Химические элементы, которые в неорганических и органических соединениях используются в медицинских целях
Chemical elements that are used in inorganic and organic compounds for medical purposes

ХЭ	Применение элемента в виде различных химических соединений
Ag	В стоматологии (амальгамы), антисептические и антивирусные средства, лечение ран, ожогов, язвы желудка, наночастицы Ag используются как носители лекарств
Al	В косметике (например, в дезодорантах), фармакологии и производстве вакцин
Ar	В электрохирургии для коагуляции аргоновой плазмой, потенциально интересен своими анестетическими, антибактериальными и противовирусными свойствами
As	Лечение промиелоцитарного лейкоза и некоторых других видов рака, включая неоперабельную гепатоцеллюлярную карциному и немелкоклеточный рак лёгкого
Au	В стоматологии, лечение туберкулёза, артритов, ВИЧ, хронической лимфатической лейкемии, плоскоклеточного рака лёгкого. Наночастицы (сопряжённые с пептидами и антителами) используются для генной регуляции как носители лекарств, в фото-термальной терапии, для визуализации опухоли, а также в лечении амёбной дизентерии
B	В фармакологии (как антимикробное, противогрибковое, противовоспалительное и противоопухолевое средство), в пищевых добавках и поливитаминах с микроэлементами
Ba	Контрастное вещество при рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта
Bi	Для профилактики и лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также анестезирующих мазей для лечения ран
Br	В пульмонологии, для ингаляционного наркоза, а также в качестве обезболивающих, успокоительных, антигистаминных и антибактериальных препаратов, при лечении язвенных болезней, эпилепсии, сердечно-сосудистых заболеваний
C	Двуокись углерода или углекислый газ используется для инсuffляции в операциях на открытом сердце и лапароскопии
Ca	В лечении заболеваний ЖКТ, переломов и профилактике остеопороза. Препараты кальция парентерального введения используются для лечения недостаточности паращитовидных желез, аллергических заболеваниях, для снижения проницаемости сосудов, гипокальциемии, гипермагниемии. Содержится в поливитаминах с микроэлементами, гипсовых повязках при переломах, а также в слепочном материале при протезировании зубов
Ce	Антибактериальные средства
Co	Фармацевтическое средство при варикозной болезни конечностей, судорогах, отеках, язвенных поражениях, воспалительных и дистрофических изменениях суставов, сахарном диабете, а также против герпеса. Содержится в витамине B ₁₂ и в сплавах для имплантов. Витамин B ₁₂ используют при лечении гипертонии, анемий, заболеваний нервной системы и кожных болезней
Cr	Лечение диабета, остеопороза, глазных болезней, заболеваний щитовидной железы. Используется в спортивной и восстановительной медицине. Содержится в поливитаминах с микроэлементами, в сплавах для имплантов
Cu	Обладает противовоспалительными, противоопухолевыми, иммуномодулирующими и антисептическими свойствами. Соединения меди используют в офтальмологии, гинекологии, при ожогах кожи фосфором, как рвотное средство, а также в поливитаминах с микроэлементами
Eu	Кандидат в контрастные средства для МРТ
F	Компонент многих анестетиков, антибиотиков, противовоспалительных и противоопухолевых средств, лечение остеопороза, антикариесные зубные пасты
Fe	Используется в лечении детей, перенесших острые или длительно текущие инфекционные заболевания, а также анемий, малярии, при непереносимости коровьего молока, в поливитаминах с микроэлементами, супер-парамагнитные наночастицы как контрастное вещество в МРТ
Ga	Широко используемые препараты для лечения опухолей мозга у детей, нейробластомы, рабдомиосаркомы, рецидивирующих солидных опухолей, неходжкинской лимфомы, а также муковисцидоза
Gd	Широко используется для внутривенного контрастирования при МРТ, в частности для усиления контрастности при МРТ-исследованиях головного и спинного мозга, для блокады клеток Купфера при лечении печени

ХЭ	Применение элемента в виде различных химических соединений
Ge	Лечение рака, гепатита, ожогов и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний
He	В составе дыхательных газовых смесей с кислородом в спортивной и водолазной медицине, пульмонологии (адьювантная терапия астмы, крупа и бронхолитов), а также эффективен в защите миокарда от ишемии. Используется в абдоминальных лапароскопических процедурах и He-ионной микроскопии биоматериалов. Гиперполяризованный He применяется в пульмонологии и для МРТ
Hf	Нано-частицы используются в лечении опухолей головы-шеи и саркомы мягких тканей
Hg	В стоматологии, (амальгамы), в прошлом широко использовались Hg содержащие препараты в лечении сифилиса, как диуретики, антисептики, анальгетики, слабительные, противогрибковые средства, а также как антибактериальные презервативы в производстве вакцин
I	Оказывает противомикробное, противовоспалительное и противогрибковое действие. Растворы йода широко применяют для профилактики эндемического зоба щитовидной железы, обработки ран, подготовки операционного поля и т. п. Используется в пищевой промышленности, пищевых добавках и поливитаминах с микроэлементами, а также как протектор щитовидной железы от радиойода. Входит в состав рентгенконтрастных веществ
Kr	В космической и сверхэкстремальной медицине, восстановительной медицине, водолазной практике
La	Лечение различных заболеваний кожи и её повреждений
Li	Лечение маниакальных состояний и биполярных расстройств
Mg	Фармацевтическое средство в кардиологии, в поливитаминах с микроэлементами
Mn	Широко применяется в качестве обеззараживающего и ранозаживляющего средства при ожогах, поверхностных ранах, воспалении верхних отделов респираторного тракта
Mo	Фармацевтическое средство для профилактики детской смертности, лечения диабета, рака молочной железы и карциномы пищевода
N	Для купирования и предупреждения приступов стенокардии. Оксид азота широко используется для ингаляционного наркоза, а также в пульмонологии, гастроэнтерологии, гинекологии, оториноларингологии, офтальмологии, стоматологии и др. Жидкий азот в криомедицине
Nb	Фармацевтическое противовирусное средство
Ni	В сплавах для имплантов
O	Активно применяется в качестве медицинского газа для поддержания жизни, а также используется при управлении аппаратами для наркоза и в аппаратах искусственной вентиляции легких
Os	Противоопухолевые и противовоспалительные средства, лечение хронических артритов
Pd	Фотоактивируемые соединения палладия используются в лечении локализованного рака простаты и почек
Pt	Наиболее широко используемые противоопухолевые средства
Rh	Фармацевтические противоопухолевые, антивирусные и антипаразитарные средства
Ru	Фармацевтическое противоопухолевое средство
S	Использовалась в медицине на протяжении веков. В настоящее время употребляют в мазях и присыпках для лечения некоторых кожных заболеваний (чесотка, себорея, псориаз, сикоз); в порошке – при глистных инвазиях (энтеробиоз); в растворах – для пиротерапии прогрессивного паралича и др
Sb	Использовалась в медицине на протяжении веков. В настоящее время для лечения лейшманиозов
Se	Профилактика рака простаты, лечение дерматитов, в косметике шампуни против перхоти
Si	Лечение остеопороза, фотодинамическая терапия актинического кератоза, болезни Боуэна, рака кожи, грибкового микоза и неходжкинской лимфомы
Sr	Фармацевтическое средство в лечение остеопороза

ХЭ	Применение элемента в виде различных химических соединений
Sn	Многочисленные противоопухолевые и антивирусные препараты. Используется также в фотодинамической терапии различных опухолей, включая базальноклеточный рак кожи, саркому Капоши у больных ВИЧ, mts рака молочной железы в стенке грудной клетки
Ta	Импланты для костей и суставов
Te	Один из компонентов химиотерапии острого миелобластного лейкоза у пожилых пациентов, профилактическое средство против повреждения костного мозга у онкологических больных, проходящих химиотерапию, лечение наружных вирусных папиллом гениталий
Ti	Фармацевтическое противоопухолевое средство, в сплавах для имплантов
V	Фармацевтическое средство в лечении диабета

ХЭ	Применение элемента в виде различных химических соединений
W	Антивирусные, антибактериальные, противоопухолевые средства, лечение диабета и болезни Альцгеймера
Xe	Оказывает анальгетический, антидепрессивный, анксиолитический и миорелаксирующий эффекты. Используют практически во всех отраслях современной медицины: детской анестезиологии, кардиологии, пульмонологии, неврологии и психиатрии, дерматологии, иммунологии, стоматологии, спортивной и восстановительной медицине, лечении заболеваний ЖКТ и др.
Zn	Применяют как антисептическое и вяжущее средство при конъюнктивитах, хроническом ларингите, уретритах, кожных заболеваниях, а также как рвотное средство. Используют в косметике, в пищевых добавках и поливитаминах с микроэлементами
Zr	В косметике (например, в дезодорантах)

Примечание: ХЭ – химический элемент, МРТ – магнитно-резонансная томография, mts – метастазы, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ственное распределение суммарной концентрации ХЭ в органах, тканях и жидкостях тела человека.

В МРТ используется явление ядерного магнитного резонанса. Метод основан на измерении электромагнитного отклика атомных ядер, возбуждаемых электромагнитными волнами в постоянном магнитном поле высокой индукции, в результате чего получают послойное изображение внутренней структуры исследуемого участка тела человека. В МР-томографах, получивших широкое распространение в современной медицине, используется резонанс ядер водорода (H), поэтому получаемая картинка отображает не что иное, как пространственное распределение в теле человека концентрации этого элемента.

В скелете содержится большое количество Ca и P, атомы которых по количеству электронов существенно превышают такие основные элементы мягких тканей, как H, C, N и O. Поэтому кости скелета поглощают фотоны рентгеновского диапазона энергий значительно сильнее мягких тканей, и контрастно выделяются на рентгеновских и КТ-изображениях. Мягкие ткани характеризуются высоким содержанием водорода. В разных тканях концентрация водорода различна, различна она и в тканях, охваченных патологическими процессами, включая опухоли. Эти различия и отражаются на МРТ-изображениях. Поскольку в костной ткани концентрация водорода значительно ниже, чем в мягких тканях, с помощью МРТ можно определить структуру органа и обнаружить аномалии (опухоли, патологические очаги, нарушения строения) даже тогда, когда исследуемый орган закрыт костями. Поэтому МРТ особенно активно используется при диагностике состояний головного мозга, спинного мозга, суставов, и внутренних органов. Таким образом, практически все существующие способы визуализации органов и тканей тела человека напрямую связаны с ХЭ, со способностью тканей и органов накапливать и поддерживать содержание ХЭ в определённых количественных рамках (Постулат 2 Медицинской элементологии). Зная, например, концентрацию водорода в опухоли и окружающих её неповреждённых тканях, можно априори сделать заключение об уровне эффективности МРТ обследования. Следовательно, информация о содержании ХЭ в тканях и органах человека, получение которой является предметом исследований в медицинской элементологии, может быть востребована и в медицинской радиологии.

На примере пространственного распределения концентрации водорода в виртуальных срезах тела человека, определяемого *in vivo* с помощью МРТ, становится

понятно, что информация о распределении других ХЭ является потенциально полезной для медицинской радиологии. Помимо водорода это касается и других основных ХЭ биоматерии, таких как C, N и O, а так же элементов, избирательно аккумулируемых некоторыми тканями и органами, например, Ca и P в костной ткани, I в щитовидной железе, Zn в предстательной и поджелудочной железе, Cu и Fe в печени и др. Уже используемые в клинической практике установки позволяют получать изображения распределения некоторых элементов в органах и тканях, например, I в щитовидной железе с помощью двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) [16, 17].

Поскольку ядерный магнитный резонанс реализуется на ядрах с ненулевыми спинами, МРТ, помимо изображений по ядрам водорода, теоретически позволяет получать пространственное распределение углерода (^{13}C), натрия (^{23}Na) и фосфора (^{31}P), так как содержание этих элементов в органах и тканях относительно велико. Существуют и другие подходы в *in vivo* визуализации органов и тканей по распределению в них ХЭ, например, на основе возбуждения характеристического излучения [18], нейтронно-активационной эмиссионной компьютерной томографии [19], двухэнергетической маммографии [20] и др. Все эти методы основаны на использовании различных видов радиации для внешнего облучения в приемлемых дозах участков тела человека или органов с целью регистрации возникающего при таком воздействии вторичного фотонного излучения возбуждаемых ХЭ.

3. Ядерно-физические методы определения химических элементов в образцах тканей и жидкостей тела человека в решении онкологических задач

Недеструктивные методы определения химических элементов

Рамки возможностей ядерно-физической медицинской элементологии значительно расширяются, если к исследованию привлекается биоматериал, полученный на биопсиях, операциях или аутопсиях. Уровень современной хирургии позволяет с минимальной травматичностью для обследуемого получить на биопсиях миллиграммовые количества материала практически из любых органов и тканей. Этот приём особенно широко используется в онкологии при получении материала из очага поражения для проведения морфологических исследований. Существующие ядерно-физические методы, такие как, например, энергодисперсионный рентге-

Таблица 2

Радионуклиды, которые использовались, используются и проходят испытания в экспериментальной и клинической медицине

Radionuclides that have been used, are being used and are being tested in experimental and clinical medicine

РН	T _{1/2}	ВИ	Применение
²²⁵ Ac	10 д	β^- , α , β^+	Таргетная радиотерапия миелоидной лейкемии, рака яичников и простаты
^{109m} Ag	39,8 с	ИП	Визуализация органов (пульмонология и кардиология)
^{110m} Ag	250 д	β^- , ИП	В виде коллоидных растворов для радиотерапии (в прошлом)
⁷² As	26 ч	ЗЭ, β^+ , γ	ПЭТ диагностика
⁷⁴ As	7,9 д	ЗЭ, β^+ , β^- , γ	Диагностика и терапия
⁷⁶ As	26,4 ч	β^- , γ	Диагностика и терапия
²¹¹ At	7,2 ч	α	Терапия рецидивов опухолей мозга, яичников, щитовидной железы
^{195m} Au	30,6 с	ИП	Визуализация органов (пульмонология и кардиология)
¹⁹⁸ Au	2,7 д	β^- , γ	Сканирование печени, селезенки, лимфоузлов (в случае их опухолевого поражения); определения кровотока в печени, концентрационной и выделительной функции печени (в прошлом)
²¹² Bi	61 м	α	Таргетная радиотерапия рака
²¹³ Bi	46,5 м	α	Таргетная радиотерапия острой миелоидной лейкемии и различных злокачественных опухолей
⁷⁵ Br	96,7 м	ЗЭ, β^+	ПЭТ диагностика с помощью меченых белков и пептидов
⁷⁶ Br	16,2 ч	ЗЭ, β^+	ПЭТ диагностика с помощью меченных белков и пептидов
⁸² Br	35,3 ч	β^- , γ	Определение содержания внеклеточной жидкости в организме
¹¹ C	20,4 м	β^+	ПЭТ диагностика болезни Альцгеймера, опухолей головного мозга, толстой кишки, пищевода, рака простаты и mts в лёгкие
¹⁴ C	5,7×10 ³ г	β^- , γ	Определение заражения желудочно-кишечного тракта <i>Helicobacter pilory</i>
⁴⁵ Ca	153 д	β	Радиоактивная метка при изучении всасывания кальция в кишечнике и распределения его в организме в норме и патологии, определении путей и скорости выведения кальция из организма при разных способах поступления, исследовании биохимии кости, а также выявлении механизмов трансплацентарного обмена
⁴⁷ Ca	4,7 д	β^- , γ	Радиоактивная метка-аналог ⁴⁵ Ca, но с более коротким T _{1/2} и определяемая по гамма-излучению
⁵⁷ Co	271,7 д	ЗЭ	Для выявления нарушений всасываемости витамина B ₁₂ при анемиях, болезни оперированного желудка, заболеваниях печени и кишечника
⁵⁸ Co	71,3 д	ЗЭ, β^+ , γ	Для выявления нарушений всасываемости витамина B ₁₂ при анемиях, болезни оперированного желудка, заболеваниях печени и кишечника. ПЭТ диагностика опухолей
⁶⁰ Co	5,27 г	γ	Дистанционная, внутриволостная, контактная и внутритканевая лучевая терапия, стерилизация предметов медицинского назначения и медицинских отходов
⁴⁹ Cr	42,3 м	β^+	ПЭТ диагностика
⁵¹ Cr	27,7 д	ЗЭ, γ	Для определения продолжительности жизни эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, объема плазмы крови и эритроцитов, объема циркулирующей крови, для диагностики желудочно-кишечных кровотечений, сканирования селезенки, а также при изучении метаболизма хрома в организме (в прошлом)
¹³¹ Cs	9,7 д	ЗЭ	Брахитерапия

РН	T _{1/2}	ВИ	Применение
⁶¹ Cu	3,32 ч	ЗЭ, β^+ , γ	ПЭТ диагностика
⁶² Cu	9,8 м	β^+	ПЭТ диагностика
⁶⁴ Cu	12,8 ч	β^- , K, β^+ , γ	Диагностика гепатocereбральной дистрофии, радиоактивная метка для ПЭТ индикации моноклональных антител, пептидов, аминокислот, гормонов, наночастиц и небольших биомолекул. Радиотерапия меланомы и др. опухолей
⁶⁷ Cu	61,8 ч	β^- , γ	Радиотерапия опухолей
¹⁶⁵ Dy	0,1 д	β^- , γ	Радиотерапия воспалительных заболеваний суставов
¹⁶⁹ Er	9,5 д	β^-	Радиотерапия воспалительных заболеваний суставов
¹⁸ F	110 м	ЗЭ	ПЭТ диагностика онкологических, инфекционных и аутоиммунных процессов, изменений в метаболизме глюкозы
⁵² Fe	8,3 ч	ЗЭ, β^- , γ	ПЭТ головного мозга
⁵⁹ Fe	44,6 д	β^- , γ	Для изучения эритропоэза, обмена и всасывания железа
⁶⁷ Ga	3,3 д	γ , ЗЭ	Визуализация опухолей, включая ходжкинские и неходжкинские лимфомы
⁶⁸ Ga	1,1 ч	ЗЭ	ПЭТ опухолей
¹⁵³ Gd	240,6 д	ЗЭ	Диагностика и терапия, в частности, диагностика остеопороза
⁶⁸ Ge	241 д	ЗЭ	Генератор ⁶⁸ Gc / ⁶⁸ Ga
³ H	12,3 г	β^- , γ	Определение общего содержания воды в организме
²⁰³ Hg	46,6 д	β^- , γ	Сканирование почек
¹⁶⁶ Ho	26,8 ч	β^- , γ	Радиотерапия воспалительных заболеваний суставов. Микросферы с ¹⁶⁶ Ho в лечении неоперабельных опухолей печени
¹²³ I	13,1 ч	ЗЭ	Диагностика функции и визуализация щитовидной железы, нейроэндокринных опухолей
¹²⁵ I	59,5 д	ЗЭ	Брахитерапия рака простаты, молочной железы, метка гормонов, определяемых в сыворотке крови больного <i>in vitro</i>
¹³¹ I	8,02 д	β^- , γ	Применяется в более чем в 90 % всех терапевтических процедур ядерной медицины, в частности, для диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, лечения mts рака щитовидной железы
¹³² I	2,3 ч	γ	Уменьшает лучевую нагрузку на щитовидную железу почти в 200 раз по сравнению с ¹³¹ I, что позволяет обследовать детей
¹¹⁰ In	4,9 ч	β^+	ПЭТ диагностика
¹¹¹ In	2,8 д	γ	Диагностическая визуализация опухолей, воспалительных заболеваний
^{113m} In	99,3 м	ЗЭ, γ	Сканирование полостей сердца, ангиокардиография и ангиография почек, определение циркулирующего объема крови и изучение его распределения по отдельным областям тела
^{115m} In	4,5 ч	ИП, β^-	Диагностика
^{191m} Ir	4,96 с	ИП	Визуализации органов (пульмонология и кардиология)
¹⁹² Ir	73,8 д	β^- , ЗЭ	Брахитерапия, лечение заболеваний коронарной артерии
¹⁹⁴ Ir	19 ч	β^-	Радиотерапия
³⁸ K	7,64 м	β^+	ПЭТ диагностика
⁴⁰ K	1,3×10 ⁹ г	β^- , γ	Определение «тощей» массы тела человека
⁷⁷ Kr	74,7 м	β^+	ПЭТ диагностика
^{81m} Kr	13 с	γ	Визуализации органов (пульмонология и кардиология)

РН	T _{1/2}	ВИ	Применение
¹⁷⁷ Lu	6,7 д	β^- , γ	Визуализации различных органов, а также таргетная терапия рака лёгких и простаты
¹³ N	10 м	β^+	ПЭТ в кардиологии
²² Na	2,6 г	β^+ , ЭЗ	Исследование электролитов
²⁴ Na	15 ч	β^- , γ	Определение состояния большого и малого круга кровообращения, сердечного кровообращения, скорости кровотока, изображение полостей сердца. Оценка поглощённой дозы при аварийном облучении нейтронами
¹⁵ O	2,1 м	β^+	ПЭТ мозгового кровотока и кровотока миокарда
³⁰ P	2,5 м	β^+	ПЭТ диагностика
³² P	14,3 д	β^-	Диагностика злокачественных новообразований глаз, кожи слизистых оболочек, молочной железы, головного мозга, радиоиндикатор в биохимии. Лечение миело- и лимфопролиферативных заболеваний, а также mts в кости (в прошлом)
¹⁰³ Pd	17 д	ЗЭ	Брахитерапия
²²³ Ra	11,4 д	α	Лечение mts в кости
²²⁴ Ra	3,63 д	α	Радиотерапия
²²⁶ Ra	1620 г	α	Лечение заболеваний волос и кожи (в прошлом)
⁸² Rb	75 с	ЗЭ	ПЭТ миокарда
¹⁸⁶ Re	3,8 д	ЗЭ, β^-	Радиотерапия рака, воспалительных заболеваний суставов
¹⁸⁸ Re	17 ч	β^-	Терапия: воспалительные заболевания суставов, mts в кости, рак лёгких, нейроэндокринные карциномы
¹⁰⁵ Rh	35,4 ч	β^-	Лечение mts в кости
³⁵ S	87,4 д	β^-	Радиоактивная метка белков и аминокислот
³⁸ S	180 м	β^- , γ	Диагностика и терапия
⁴⁴ Sc	3,93 ч	β^+	ПЭТ меченых пептидов при таргетной терапии
⁴⁷ Sc	3,35 д	β^- , γ	Кандидат для визуализации органов и радионуклидной терапии
⁷⁵ Se	120 д	ЗЭ	Диагностика заболеваний поджелудочной железы, визуализация надпочечников и желчных протоков (в прошлом)

Примечание: РН – радионуклид, T_{1/2} – период полураспада, г – год, ч – час, м – минута, с – секунда, д – день (сутки), ВИ – основные виды излучения, β^- – бета-частицы, γ – фотоны, ЗЭ – захват электрона, α – альфа-частицы, β^+ – распад с излучением позитрона, ИП – изомерный переход, РИ – рентгеновское излучение, mts – метастазы, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РН	T _{1/2}	ВИ	Применение
¹⁵³ Sm	47,1 ч	β^- , γ	Лечение воспалительных заболеваний суставов, остеосаркомы и mts в кости при раке молочной железы
^{117m} Sn	14 д	К	Лечение mts в кости
⁸⁹ Sr	50,5 д	β^-	Лечение mts в кости при раке простаты и молочной железы
¹⁷⁸ Ta	9,3 м	β^+	ПЭТ диагностика
⁹² Tc	4,25 м	β^+	ПЭТ диагностика
⁹³ Tc	2,75 ч	β^+	ПЭТ диагностика
^{99m} Tc	6,0 ч	γ	Наиболее широко используемый радионуклид для визуализации различных органов, включая кости, сердце, щитовидную железу, мозг, печень и др.
¹⁹⁹ Tl	7,43 ч	β^+	Диагностика инфаркта миокарда, а также исследования кровоснабжения головного мозга, нарушений сердечно-сосудистой системы, в т. ч. микроциркуляции, и для венографии
²⁰¹ Tl	73 ч	ЗЭ	Диагностическая визуализация опухолей и миокарда
²⁰⁴ Tl	3,78 г	β^- , ЗЭ	В дерматологии и офтальмологии для лечения нейродермита, экземы, гемангиомы, склерита, кератита и др.
¹²⁷ Xe	36,3 д	ЗЭ	Радионуклидная диагностика
¹³³ Xe	5,2 д	β^- , γ	Визуализация органов для определения нарушений проходимости спинного мозга при опухоли, менингите, сколиозе, объема остаточного воздуха в легких; регионарной вентиляции легких
⁸⁶ Y	14,7 ч	ЗЭ	ПЭТ, определение распределения и дозиметрия при ⁹⁰ Y терапии
⁹⁰ Y	2,7 д	β^-	Радиотерапия ревматоидного артрита. Микросферы с ⁹⁰ Y в лечении неоперабельных опухолей печени
¹⁶⁹ Yb	32 д	γ	Интравакулярная брахитерапия
¹⁷⁵ Yb	4,2 д	β^-	Терапия mts в кости
⁶³ Zn	38,5 м	β^+	ПЭТ диагностика
⁸⁷ Zr	1,68 ч	β^+	ПЭТ диагностика
⁸⁹ Zr	78,43 ч	β^+	ПЭТ диагностика

но-флуоресцентный анализ (ЭДРФА) с использованием излучения рентгеновской трубки или синхротрона, а также нейтронно-активационный анализ с использованием нейтронов ядерного реактора, позволяют без разрушения исследуемого образца (недеструктивный анализ) определять в нём содержание около 30 ХЭ. Недеструктивный анализ содержания ХЭ позволяет совмещать ядерно-физические методы с морфологическим исследованием одного и того же образца, полученного на биопсиях. Поскольку, как было показано нами ранее, уровни содержания ХЭ в очаге поражения могут являться высокоинформативными маркерами злокачественных новообразований [21–23], сочетанное использование морфологического исследования и методов ядерно-физической медицинской элементологии открывает новые возможности в медицинской радиологии и онкологии.

Злокачественная трансформация секреторных органов может также сопровождаться нарушением содержания ХЭ, содержащихся в крови, секретах и экскретах [24]. Ярким примером тому является резкое падение концентрации цинка в соке простаты при злокачественных

опухолях предстательной железы. Изменения в концентрации цинка настолько значительны, что представляется возможным использовать уровень этого ХЭ в секрете как высокоинформативный опухолевый маркер [25].

Метастазы некоторых опухолей отчасти сохраняют функциональные особенности тканей и органов, в которых возникли злокачественные новообразования. Например, метастазы остеогенной саркомы содержат кальций в концентрациях более высоких, чем метастазы неостеогенных опухолей, а метастазы рака щитовидной железы и простаты выделяются повышенными концентрациями йода и цинка соответственно. При наличии метастазов с невыявленной локализацией первичной опухоли эти особенности позволяют определиться с их происхождением [26].

Анализ содержания ХЭ в биообразцах, который может осуществляться с помощью ядерно-физических методов, помимо возможности его сочетания с морфологическим исследованием этих же образцов, обладает и рядом других существенных преимуществ. Главные из них – экспрессность, поскольку практически не тра-

тится время на подготовку образца к анализу (пробоподготовка), и достоверность получаемых результатов, так как пробоподготовка в виде тепловой или химической обработки является основным источником ошибок при определении ХЭ.

Деструктивные методы определения химических элементов

Если проведение морфологического исследования биообразца не требуется, то определение содержания в нём ХЭ может проводиться и с помощью методов, требующих разложения образца. В настоящее время самым чувствительным методом анализа является масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП). Показано, что сочетание различных аналитических методов (например, МС-ИСП и АЭС-ИСП) позволяет определять в биообразцах содержание более 70 ХЭ [27, 28]. Использование таких аналитических решений значительно расширяет рамки исследовательских возможностей в том числе и в клинических условиях, особенно на этапе установления референсных значений содержания ХЭ в органах, тканях и жидкостях здорового человека, а также в плане поиска уровней содержания ХЭ как маркёров, указывающих на наличие патологии.

4. Роль химических элементов в расчёте поглощённых доз при радиотерапии

Поглощение всех видов ионизирующего излучения происходит при взаимодействии излучения с атомами, поэтому только от содержания ХЭ в тканях организма зависит поглощённая доза. Разумеется, в основном поглощённая доза формируется взаимодействием излучения с макроэлементами организма, такими, как Н, С, N и О, в меньшей степени с основными электролитами Na, Cl, K, а для костной ткани ещё и с Са и Р. При пучками тормозного и гамма-излучения терапии различия в поглощённой дозе между здоровой тканью и опухолью обусловлены главным образом, разницей в концентрации кислорода, поскольку в некоторых злокачественных опухолях концентрация этого элемента существенно снижена (гипоксия опухоли). Поэтому перед началом проведения фотонной терапии информация о содержании кислорода в опухоли является весьма полезной. Ядерно-физические методы потенциально позволяют получить такую информацию.

При некоторых видах радиотерапии основную роль в формировании поглощённой дозы в нормальной и опухолевой ткани играют МЭ, например, радионуклид ^{131}I в лечении рака и метастазов щитовидной железы или, например, ^{10}B в нейтрон-захватной терапии опухолей мозга. Существенные различия содержания МЭ в нормальной и опухолевой ткани могут оказывать заметное влияние на распределение поглощённой дозы и при брахитерапии [29].

5. Использование ядерно-физических методов при формировании групп повышенного риска онкологических заболеваний

Как уже отмечалось выше, все живые организмы, включая организм человека, живут в непрерывном контакте со средой обитания и поэтому зависят от её состояния. На протяжении десятилетий среда обитания человека не претерпевала существенных изменений и поступление (потoki) различных ХЭ в тело человека на протяжении долгого эволюционного периода было более-менее стабильным. Механизмы гомеостаза ХЭ на всех уровнях организации организма приспособились к этим потокам ХЭ, обеспечивая комфортное

его состояние. Исключения составляли лишь некоторые регионы, в которых в силу их геохимических особенностей содержания, определённых ХЭ в среде обитания резко отклонялось в сторону дефицита или избытка. В России эти регионы в первой половине XX-го столетия были выявлены и охарактеризованы как неблагоприятные биогеохимические провинции [3]. Однако, на среду обитания примерно с середины XIX века начал оказывать в глобальном масштабе сильное влияние антропогенный фактор, связанный с промышленной революцией [1, 2]. Особо заметные изменения стали происходить с середины XX-го столетия, когда бурными темпами стало нарастать промышленное (добыча и переработка руд, чёрная и цветная металлургия, машиностроение) и химическое (добыча и глубокая переработка нефти и газа, получение удобрений и синтетических материалов) производство. В невиданных ранее количествах стали использоваться в сельском хозяйстве минеральные и органические удобрения, а также ядохимикаты. Появились новые промышленные (атомное оружие и энергетика, лазерные устройства, электроника, полупроводники, различные детали для компьютеров, мобильных телефонов и т.д.) и агрономические (например, форсификация почв микроэлементами) технологии. Существенные изменения произошли и в технологиях получения, хранения и переработки пищевых продуктов, в результате которых натуральное содержание в них ХЭ сильно искажается. Более того, получило распространение практически бесконтрольное наполнение пищевых продуктов ХЭ в виде различных красителей, стабилизаторов, консервантов и «эссенциальных МЭ добавок». В медицине также произошла интенсификация использования фармакопейных средств, содержащих МЭ, при этом список МЭ существенно пополнился. Помимо фармакопейных средств, содержащих МЭ, в аптеках без рецепта врача продаётся бесчисленное количество разного вида «биологически активных добавок» (БАД), что приводит к бесконтрольному поступлению в организм МЭ в невиданных ранее дозах. Более того, широкое применение получили имплантаты из нержавеющей стали и других сплавов, содержащих такие МЭ, как, например, Cr и Ni, канцерогенность которых убедительно доказана.

Известно, что за последние полвека частота возникновения некоторых заболеваний (например, аллергия, астма, тиреоидиты), включая онкологические (особенно рак молочной и предстательной железы) увеличилась многократно. Очевидно, что не последнюю роль в этом играют происходящие изменения в окружающей среде [30]. Известно также, что лучшим способом снижения заболеваемости является профилактика. Поскольку контролировать изменения в многочисленных потоках широкого спектра ХЭ в тело человека не представляется возможным, единственным способом профилактики является определение их содержания в тканях- и органах-мишенях. Выявление дефицита или избытка в содержании ХЭ по сравнению с референсными значениями, характерными для нормы, являются критериями для формирования групп повышенного риска. Например, многие патологические состояния, включая онкологические заболевания, связывают с дефицитом или избытком таких абсолютно жизненно-необходимых МЭ как Cu, I, Fe и Zn, а также с чрезмерным накоплением Pb и Cd. Органами-мишенями для Cu является печень, для I – щитовидная железа, для Fe – мышечная ткань, для Zn – предстательная и поджелудочная железа, а также мышечная ткань, для Pb – костная ткань и зубы, для Cd – почки. Имеющиеся ядерно-физические технологии позволяют в допустимых для профилактических обследований ра-

диационных дозах *in vivo* определять содержание йода в щитовидной железе, свинца в костной ткани и зубах, кадмия в почках [31]. Использование этих методов позволяет формировать группы повышенного риска и давать обследованным индивидуальные научно обоснованные рекомендации по коррекции питания, изменению условий труда и быта, исключению вредных привычек. Такой подход может быть использован не только в онкологии, но и для профилактики профзаболеваний и заболеваний населения, проживающего на экологически неблагополучных территориях.

Следует отметить, что многочисленные попытки использовать сравнительно легкодоступные биообразцы, такие, например, как кровь и моча, для *in vitro* определения содержания в них ХЭ с целью выявления дефицита или избытка ХЭ в организме человека, продемонстрировали неэффективность такого подхода. Это объясняется тем, что кровь отражает в основном уровень поступления ХЭ в организм, а моча – уровень его выведения. При этом уровень МЭ в крови сильно зависит от пищи, принятой накануне, и поэтому, например, для того чтобы определить среднюю концентрацию Zn в крови с относительной стандартной погрешностью среднего ниже 10 %, необходимо не менее чем в течение двух недель отбирать образцы крови натошак. Использование с этой целью образцов волос и ногтей вообще не имеет никакого научного обоснования. Поэтому практикуемое в России на коммерческой основе выявление дефицита или избытка ХЭ в организме человека по содержанию ХЭ в волосах является обыкновенным шарлатанством, кстати, официально запрещённым во многих странах.

По данным Интернета, на текущий момент имеется более 100 млн публикаций, прямо или косвенно относящихся к теме «содержание ХЭ в органах, тканях и жидкостях тела человека». Несмотря на это, до сих пор нет официальных общепризнанных референсных значений содержания ХЭ даже для таких широко используемых в клинической практике биообразцов, как кровь и моча (исключение составляют лишь некоторые основные электролиты). За всю историю исследований в этом направлении известны лишь две попытки дать референсные значения для широкого спектра ХЭ во многих органах, тканях и жидкостях. Первая попытка была предпринята в 1975 г. [32], а вторая в 1978 [33]. Данные доклада МКРЗ № 23 [32] основывались, в основном, на немногочисленных и плохо согласующихся результатах, полученных в первой половине XX-го столетия, и поэтому не могут считаться приемлемыми. Обзор по содержанию ХЭ в различных органах, тканях и жидкостях человека, опубликованный в 1978 г. [33], продемонстрировал большой разброс накопленной информации. Многочисленные исследования МАГАТЭ показали, что плохая сходимость данных при исследовании в различных аналитических лабораториях одного и того же биологического образца обусловлена, в основном, недостатками в контроле точности получаемых результатов [6–8]. Это заключение стимулировало разработку международных стандартных материалов сравнения и ряд нормативных рекомендаций по контролю качества измерений. Однако, несмотря на предпри-

нятые меры, только комплексное исследование биоматериала многими аналитическими методами позволяет получить достоверные представительные результаты, которые могут использоваться в качестве референсных значений [27].

В МРНЦ исследования в области ядерно-физической медицинской элементологии были начаты в середине 60-х годов прошлого века, а в начале 70-х была создана группа «Нейтронно-активационного и рентгено-флуоресцентного анализа». МРНЦ – единственное не только в России, но и в мире, научное учреждение, которое на протяжении более чем полувека проводит систематические исследования в области медицинской элементологии. Используя комплекс ядерно-физических и других современных аналитических методов, были получены референсные значения содержания многих ХЭ (до 70) в здоровой костной ткани, зубах, щитовидной железе, предстательной железе, молочной железе и некоторых других органах человека с учётом возраста и пола, а также были определены изменения, происходящие при патологических состояниях (в основном, онкологические заболевания) и экстремальных воздействиях. Многие полученные в Центре результаты имеют приоритетный статус на мировом уровне. Так, впервые в мире была артикулирована необходимость определения и рассмотрения в исследуемом биообъекте всех доступных анализу ХЭ. В настоящее время тренд всестороннего анализа всей совокупности видов металлов и металлоидов в пределах клетки или ткани становится доминирующим и лежит в основе недавно возникших областей исследований таких как «металломика» и «металлопротеомика» [34]. Сотрудники Центра первыми доказали наличие соматического гомеостаза ХЭ в норме и возможность его нарушения при злокачественных новообразованиях, что позволило разработать ряд новых методик дифференциальной диагностики, в которых уровень содержания ХЭ используется в качестве опухолевого маркера [21–26]. Впервые в мире была разработана методика и создан комплекс оборудования для *in vivo* определения содержания Са в кисти, стопе и позвоночнике человека, который был использован в уникальных исследованиях с 120- и 370-суточной антиортостатической гипокinezии по программе космической медицины. Впервые в мире была разработана методика и создан ЭДРФА-спектрометр для *in vivo* определения МЭ в зубах. Этот перечень приоритетных разработок может быть продолжен. МРНЦ внедрял свои разработки и плодотворно сотрудничал с Институтом морфологии человека, Институтом медико-биологических проблем, Центральным институтом травматологии и ортопедии, НИИ стоматологии и другими научно-исследовательскими институтами страны. Исследования в области медицинской элементологии продолжаются в МРНЦ и в настоящее время.

Заключение

Неуклонное развитие методов определения содержания ХЭ и их внедрение в медицину постоянно расширяют рамки возможностей медицинской элементологии. Развитие этого направления, безусловно, внесёт весомый вклад в будущие успехи медицинской радиологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Вернадский В.И. Живое вещество. М.: Наука, 1978. 358 с.
- Vernadsky V.I. Scientific Thought as a Planetary Phenomenon. Moscow: Nongovernmental Ecological Vernadsky V.I. Foundation, 1997. 265 p.
- Виноградов А.П. Труды Биогеохимической лаборатории АН СССР. 1935. №3.
- Войнар А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Высшая школа, 1960. 544 с.
- Ковальский В.В. Геохимическая экология. Очерки. М.: Наука, 1974. 300 с.
- Zaichick V. Medical Elementology as a New Scientific Discipline // J. Radioanal Nucl. Chem. 2006. No. 269. P. 303-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10967-006-0383-3>.
- Зайчик В., Агаджанян Н.А. Некоторые методологические вопросы медицинской элементологии // Вестник восстановительной медицины. 2004. Т.3, № 9. С. 19-23.
- Zaichick V., Ermidou-Pollet S., Pollet S. Bio- and Medical Elementology as a New Scientific Discipline. 1. Fundamental Postulates // Proceedings of 5th International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives. 13-15 October 2005, Athens, Greece. Athens, Greece: Athens University, 2005. P. 24-30.
- Zaichick V., Ermidou-Pollet S., Pollet S. Medical Elementology: a New Scientific Discipline // Trace Elements and Electrolytes. 2007. V.24, No. 2. P. 69-74. DOI: 10.5414/TEP24069.
- Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
- Chellan P., Sadler P.J. The Elements of Life and Medicines // Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci. 2015. V.373, No. 2037. P. 20140182. DOI: 10.1098/rsta.2014.018.
- Зайчик В.Е., Павлов Б.Д., Ткачев А.В. Влияние гипертермии на скорость выведения ^{131}I из щитовидной железы и организма // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1974. Т.78, № 10. С. 51-55.
- Зайчик В.Е. Способ определения объема внеклеточной жидкости: А. с. № 1377739 СССР: МПК4 G01N33/48 / Институт медицинской радиологии АМН СССР. Бюлл. № 8. № 3984517; заявл. 28.11.1985; опубл. 28.02.1988.
- Zaichick V. X-Ray Fluorescence Analysis of Bromine for the Estimation of Extracellular Water // Appl. Radiat. Isot. 1998. V.49, No. 12. P. 1165-1169. DOI: 10.1016/s0969-8043(97)10118-x.
- Horta J.S., Abbatt J.D., Motta L.C., Tavares M.H. Leukaemia, Malignancies and Other Late Effects Following Administration of Thorotrast // Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische Onkologie. 1972. V.77, No. 3. P. 202-216. DOI: 10.1007/BF02570686.
- Gao S.-Y., Zhang X.-Y., Wei W., Li X.-T., Li Y.-L., Xu M., Sun Y.-S., Zhang X.-P. Identification of Benign and Malignant Thyroid Nodules by in vivo Iodine Concentration Measurement Using Single-Source Dual Energy CT: A Retrospective Diagnostic Accuracy Study // Medicine (Baltimore). 2016. V.95, No. 39. P. e4816. DOI: 10.1097/MD.0000000000004816.
- Binh D.D., Nakajima T., Otake H., Higuchi T., Tsushima Y. Iodine Concentration Calculated by Dual-Energy Computed Tomography (DECT) as a Functional Parameter to Evaluate Thyroid Metabolism in Patients with Hyperthyroidism // BMC Med. Imaging. 2017. No. 17. P. 43. DOI: 10.1186/s12880-017-0216-6.
- Hansson M., Berg G., Isaksson M. In vivo x-Ray Fluorescence Analysis (XRF) of the Thyroid Iodine Content- Influence of Measurement Geometries on the Iodine K α Signal // X-Ray Spectrometry. 2008. V.37, No. 1. P. 37-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/xrs.991>.
- Kapadia A.J., Sharma A.C., Tourassi G.D., Bender J.E., Howell C.R., Crowell A.S., Kiser M.R., Harrawood B.P., Pedroni R.S., Floyd C.E.Jr. Neutron Stimulated Emission Computed Tomography for Diagnosis of Breast Cancer // IEEE Transactions on Nuclear Science. 2008. V.55, No. 1. P. 501-509. DOI:10.1109/TNS.2007.909847.
- Martini N., Koukou V., Michail C., Fountos G. Dual Energy X-ray Methods for the Characterization, Quantification and Imaging of Calcification Minerals and Masses in Breast // Crystals. 2020. V.10, No. 3. P. 198. DOI:10.3390/cryst1003019.
- Зайчик В.Е., Втюрин Б.М., Жербин Е.А., Матвеев Е.Г. Способ дифференциальной диагностики рака щитовидной железы: А. с. № 619859 СССР: МПК5 G01N33/16 / Научно-исследовательский институт медицинской радиологии. Бюлл. № 30. № 2429566; заявл. 06.12.1976; опубл. 15.08.1978.
- Бизер В.А., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Калашников В.М., Прошин В.В. Способ диагностики новообразований костей: А. с. № 677748 СССР: МПК5 A61B10/00 / Научно-исследовательский институт медицинской радиологии. Бюлл. № 29. № 2445679; заявл. 10.01.1977; опубл. 16.04.79.
- Дунчик В.Н., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Леонид А.И., Свиридова Т.В. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей предстательной железы: А. с. № 764660 СССР: МПК5 A61B10/00 / Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АМН СССР. Бюлл. № 35. № 2537192; заявл. 27.10.1977; опубл. 23.09.1980.
- Цыб А.Ф., Зайчик В.Е., Вапняр В.В., Калашников В.М., Кондрашов А.Е. Способ диагностики злокачественных опухолей: А. с. № 1096775 СССР : МПК5 A61B10/00, G01N33/48 / Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АМН СССР. № 3407080; заявл. 15.03.1982; зарегистр. 08.02.1984.
- Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Дунчик В.Н., Свиридова Т.В. Способ диагностики заболеваний предстательной железы: А. с. № 997281 СССР: МПК5 A61B10/00 / Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АМН СССР. № 3267411; заявл. 30.03.1981; зарегистр. 14.10.1982.
- Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Втюрин Б.М., Медведов В.С. Способ диагностики скрытого рака щитовидной железы: А. с. № 1096776 СССР: МПК4 A61B10/00, G01N33/48 / Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АМН СССР. Бюлл. № 44. № 3407081; заявл 15.03.1982; опубл. 30.11.1985.
- Zaichick V. Data for the Reference Man: Skeleton Content of Chemical Elements // Radiat Environ Biophys. 2013. V.52, No. 1. P. 65-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0448-3>.
- Zaichick V., Wynchank S. Reference Man for Radiological Protection: 71 Chemical Elements' Content of the Prostate Gland (Normal and Cancerous) // Radiat Environ Biophys. 2021. No. 60. P. 165-178. DOI:10.1007/s00411-020-00884-5.
- Landry G., Reniers B., Murrer L., Lutgens L., Gurr E.B., Pignol J.P., Keller B., Beaulieu L., Verhaegen F. Sensitivity of Low Energy Brachytherapy Monte Carlo Dose Calculations to Uncertainties in Human Tissue Composition // Med. Phys. 2010. V.37, No. 10. P. 5188-5198. DOI: 10.1118/1.3477161.
- Boffetta P., Nyberg F. Contribution of Environmental Factors to Cancer Risk // British Medical Bulletin // 2003. No. 68. P. 71-94. DOI: 10.1093/bmp/ldg023.
- Zaichick V., Ovcharenko N., Zaichick S. In Vivo Energy Dispersive x-Ray Fluorescence for Measuring the Content of Essential and Toxic Trace Elements in Teeth // Appl. Radiat. Isot. 1999. V.50, No. 2. P. 283-293. DOI: 10.1016/s0969-8043(97)10150-6.
- International Commission on Radiological Protection No 23. Report of the Task Group on Reference Man. Oxford: Pergamon Press, 1975. <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2023>.
- Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.J.M. The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids. A Compilation of Values for Adults. Weinheim: Verlag Chemie, 1978. 512 P. DOI: <https://lib.ugent.be/en/catalog/rug01:000082752>.
- Szpurnar J. Advances in Analytical Methodology for Bioinorganic Speciation Analysis: Metalloomics, Metalloproteomics and Heteroatom-Tagged Proteomics and Metabolomics // Analyst. 2005. No. 130. P. 442-465. DOI: 10.1039/b418265k.

REFERENCES

- Vernadskiy V.I. Living Matter. Moscow, Nauka Publ., 1978. 358 p. (In Russ.).
- Vernadskiy V.I. Scientific Thought as a Planetary Phenomenon. Moscow, Nongovernmental Ecological Vernadskiy V.I. Foundation, 1997. 265 p.
- Vinogradov A.P. Proceedings of the Biogeochemical Laboratory of the USSR Academy of Sciences. 1935. No 3. (In Russ.).
- Voynar A.I. Biological Role of Microelements in the Body of Animals and Humans. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1960. 544 p. (In Russ.).
- Kovalskiy V.V. Geochemical Ecology. Essays. Moscow, Nauka Publ., 1974. 300 p. (In Russ.).
- Zaichick V. Medical Elementology as a New Scientific Discipline. J. Radioanal Nucl. Chem. 2006;269:303-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10967-006-0383-3>.
- Zaychik V., Agadzhanian N.A. Some Methodological Issues of Medical Elementology. Bulletin of Restorative Medicine. 2004;3:9:19-23 (In Russ.).
- Zaichick V., Ermidou-Pollet S., Pollet S. Bio- and Medical Elementology as a New Scientific Discipline. 1. Fundamental Postulates. Proceedings of 5th International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives. 13-15 October 2005, Athens, Greece. Athens, Greece, Athens University, 2005. P. 24-30.
- Zaichick V., Ermidou-Pollet S., Pollet S. Medical Elementology: a New Scientific Discipline. Trace Elements and Electrolytes 2007;24:2:69-74. DOI 10.5414/TEP24069.
- Avtsin A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Human Microelementoses. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 496 c. (In Russ.).
- Chellan P., Sadler P.J. The Elements of Life and Medicines. Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci. 2015;373:2037:20140182. DOI: 10.1098/rsta.2014.018.
- Zaychik V.E., Pavlov B.D., Tkachev A.V. The Effect of Hyperthermia on the Rate of ¹³¹I Excretion from the Thyroid Gland and the Body. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1974;78:10:51-55 (In Russ.).
- Zaichick V. Method for Determining the Volume of Extracellular Fluid: Patent. No. 1377739 USSR, 1988 (In Russ.).
- Zaichick V. X-Ray Fluorescence Analysis of Bromine for the Estimation of Extracellular Water. Appl. Radiat Isot. 1998;49:12:1165-1169. DOI: 10.1016/s0969-8043(97)10118-x.
- Horta J.S., Abbott J.D., Motta L.C., Tavares M.H. Leukaemia, Malignancies and Other Late Effects Following Administration of Thorotrast. Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische Onkologie. 1972;77:3:202-216. DOI: 10.1007/BF02570686.
- Gao S.-Y., Zhang X.-Y., Wei W., Li X.-T., Li Y.-L., Xu M., Sun Y.-S., Zhang X.-P. Identification of Benign and Malignant Thyroid Nodules by in Vivo Iodine Concentration Measurement Using Single-Source Dual Energy CT: A Retrospective Diagnostic Accuracy Study. Medicine (Baltimore). 2016;95:39:e4816. DOI: 10.1097/MD.00000000000004816.
- Binh D.D., Nakajima T., Otake H., Higuchi T., Tsushima Y. Iodine Concentration Calculated by Dual-Energy Computed Tomography (DECT) as a Functional Parameter to Evaluate Thyroid Metabolism in Patients with Hyperthyroidism. BMC Med. Imaging. 2017;17:43. DOI: 10.1186/s12880-017-0216-6.
- Hansson M., Berg G., Isaksson M. In Vivo x-Ray Fluorescence Analysis (XRF) of the Thyroid Iodine Content Influence of Measurement Geometries on the Iodine K α Signal. X-Ray Spectrometry. Special Issue: XRS in Medicine. 2008;37:1:37-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/xrs.991>.
- Kapadia A.J., Sharma A.C., Tourassi G.D., Bender J.E., Howell C.R., Crowell A.S., Kiser M.R., Harrawood B.P., Pedroni R.S., Floyd C.E.Jr. Neutron Stimulated Emission Computed Tomography for Diagnosis of Breast Cancer. IEEE Transactions on Nuclear Science. 2008;55:1:501-509. DOI:10.1109/TNS.2007.909847.
- Martini N., Koukou V., Michail C., Fountos G. Dual Energy X-ray Methods for the Characterization, Quantification and Imaging of Calcification Minerals and Masses in Breast. Crystals. 2020;10:3:198. DOI:10.3390/cryst1003019.
- Zaychick V., Vtyurin B.M., Zherbin E.A., Matveyenko E.G. Method for Differential Diagnosis of Thyroid Cancer: Patent No. 619859 USSR, 1978 (In Russ.).
- Bizer V.A., Zherbin E.A., Zaichick V., Kalashnikov V.M., Proshin V.V. Method for Diagnosing Bone Tumors: Patent No. 677748 USSR, 1979 (In Russ.).
- Dunchik V.N., Zherbin E.A., Zaychick V., Leonov A.I., Sviridova T.V. Method for Differential Diagnosis of Malignant and Benign Prostate Tumors: Patent No. 764660 USSR, 1980 (In Russ.).
- Tsyb A.F., Zaychick V., Vapnyar V.V., Kalashnikov V.M., Kondrashov A.E. Method for Diagnosing Malignant Tumors: Patent No. 1096775 USSR, 1984 (In Russ.).
- Zaychick V., Tsyb A.F., Dunchik V.N., Sviridova T.V. Method for Diagnosing Prostate Diseases: Patent No. 997281 USSR, 1982 (In Russ.).
- Zaychick V., Tsyb A.F., Vtyurin B.M., Medvedev V.S. Method for Diagnosing Latent Thyroid Cancer: Patent. No. 1096776 USSR, 1985 (In Russ.).
- Zaichick V. Data for the Reference Man: skeleton content of chemical elements. Radiat Environ Biophys. 2013;52:1:65-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0448-3>.
- Zaichick V., Wynchank S. Reference Man for Radiological Protection: 71 Chemical Elements' Content of the Prostate Gland (Normal and Cancerous). Radiat Environ Biophys. 2021;60:165-178. DOI:10.1007/s00411-020-00884-5.
- Landry G., Reniers B., Murrer L., Lutgens L., Gulp E.B., Pignol J.P., Keller B., Beaulieu L., Verhaegen F. Sensitivity of Low Energy Brachytherapy Monte Carlo Dose Calculations to Uncertainties in Human Tissue Composition. Med. Phys. 2010;37:10:5188-5198. DOI: 10.1118/1.3477161.
- Boffetta P., Nyberg F. Contribution of Environmental Factors to Cancer Risk. British Medical Bulletin. 2003;68:71-94. DOI: 10.1093/bmp/ldg023.
- Zaichick V., Ovcharenko N., Zaichick S. In Vivo Energy Dispersive X-Ray Fluorescence for Measuring the Content of Essential and Toxic Trace Elements in Teeth. Appl. Radiat Isot. 1999;50:2:283-293. DOI: 10.1016/s0969-8043(97)10150-6.
- International Commission on Radiological Protection No 23. Report of the Task Group on Reference Man. Oxford, Pergamon Press, 1975. <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2023>.
- Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.J.M. The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids. A Compilation of Values for Adults. Weinheim, Verlag Chemie, 1978. 512 p. DOI: <https://lib.ugent.be/en/catalog/rug01:000082752>.
- Szpunar J. Advances in Analytical Methodology for Bioinorganic Speciation Analysis: Metallomics, Metalloproteomics and Heteroatom-Tagged Proteomics and Metabolomics. Analyst. 2005;130:442-465. DOI: 10.1039/b418265k.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 27.12.2023.

С.М. Роднева¹, Д.В. Гурьев^{1,2}**ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ИЗЛУЧЕНИЯ
И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРИТИЯ**¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва² Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва

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

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Тритий и эталонное излучение
 - 1.1 Изотоп тритий и его энергетический спектр
 - 1.2 Эталонное излучение
2. Методы определения качества излучения и ОБЭ
 - 2.1 Качество излучения в микродозиметрии
 - 2.2 ОБЭ по количеству двунитевых разрывов ДНК
 - 2.3 ОБЭ по доле вторичных низкоэнергетических электронов
3. Анализ расчетов качества излучения и ОБЭ трития
 - 3.1 Оценка коэффициентов качества излучения трития
 - 3.2 Оценка ОБЭ излучения трития при его воздействии на ДНК
 - 3.3 Оценка ОБЭ трития по доле вторичных низкоэнергетических электронов
 - 3.4 Коэффициенты качества и ОБЭ трития по отношению к эталонным излучениям

Заключение

Ключевые слова: ионизирующее излучение, тритий, электроны, разрывы ДНК, моделирование Монте-Карло, ОБЭ

Для цитирования: Роднева С.М., Гурьев Д.В. Теоретический анализ качества излучения и относительной биологической эффективности трития // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 65–72. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-65-72

S.M. Rodneva¹, D.V. Guryev^{1,2}**Theoretical Analysis of the Radiation Quality and the Relative Biological Efficiency of Tritium**¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

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

CONTENTS

Introduction

1. Tritium and reference radiation
 - 1.1 Tritium isotope and its energy spectrum
 - 1.2 Reference radiation
2. Methods for determining the quality of radiation and RBE
 - 2.1 Radiation quality in microdosimetry
 - 2.2 RBE by the number of DNA double-strand breaks
 - 2.3 RBE by fraction of secondary low-energy electrons
3. Analysis of calculations of radiation quality and tritium RBE
 - 3.1 Estimation of tritium emission quality factors
 - 3.2 Evaluation of the RBE of tritium radiation during its action on DNA
 - 3.3 Estimation of the RBE of tritium from the fraction of secondary low-energy electrons
 - 3.4 Quality factors and RBE of tritium with respect to reference emissions

Conclusion

Keywords: ionizing radiation, tritium, electrons, DNA breaks, Monte Carlo simulation, RBE

For citation: Rodneva SM, Guryev DV. Theoretical Analysis of the Radiation Quality and the Relative Biological Efficiency of Tritium. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):65–72. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-65-72

Введение

Тритий (^3H) является побочным продуктом ядерной промышленности. Предполагается, что в будущем с развитием технологии ядерного синтеза будет происходить накопление трития в окружающей среде. При поступлении в организм с пищей, водой или вдыхаемым воздухом, а также через поврежденные покровы тела, тритий может стать источником риска при попадании его в клетки и ткани организма. Как изотоп водорода, тритий может входить в состав молекулы воды в виде оксида трития (НТО), а также в состав неорганических и органических соединений (ОСТ – органически связанный тритий).

Низкие значения энергии бета-излучения трития (0–18 кэВ) приводят к высокой концентрации энергии и стохастическим проявлениям в малых объемах ядра клетки и на молекулярном уровне. Низкоэнергетические вторичные (дельта) электроны создают области высокой плотности ионизации от микрометровых до нанометровых размеров, что может приводить к повреждениям молекулы ДНК, которая как генетический носитель, является наиболее важной клеточной мишенью, а повреждения ДНК могут вызывать мутации генов или гибель клеток.

Биологические эффекты ионизирующего излучения на субклеточном уровне изучают с использованием формализма микродозиметрии, который обеспечивает количественное описание стохастических аспектов энерговыделения в облучаемых средах. Расчет микродозиметрических величин и разрывов на участках молекулы ДНК осуществляется на основе моделирования методом Монте-Карло переноса излучения в веществе. Коды Монте-Карло трековой структуры ионизирующих частиц широко используются для моделирования переноса ионизирующих частиц в биологическом веществе на малых масштабах (нм–мкм) [1, 2].

Эффективность излучения измеряется как количество энергии, выделяющейся в целевом объеме. Фундаментальной величиной, связывающей радиационные эффекты с физикой излучения, является поглощенная доза. Помимо поглощенной дозы необходимы величины, описывающие выделение энергии вдоль траектории заряженной частицы. Общая биологическая эффективность (ОБЭ) – это отношение дозы эталонного излучения линейной передачи энергии (ЛПЭ) к дозе рассматриваемого излучения, которые вызывают такой же биологический ответ. В целях радиационной защиты ОБЭ обычно заменяют коэффициентом качества Q , который используется для представления среднего значения максимальной или предельной ОБЭ для малых доз. При определении коэффициента качества Q используются подходы микродозиметрии [3, 4], которые приводят к заметным отличиям прогнозов от подходов, основанных на ЛПЭ.

Популярной радиобиологической конечной точкой является двунитевой разрыв ДНК (DSB). Как простой тип кластерных повреждений, двунитевые разрывы (ДР) широко признаны важными предшественниками хромосомных aberrаций, индукции мутаций и гибели клеток. На основе модельных расчетов ДР ДНК от моноэнергетических электронов [5, 6] возможна оценка ОБЭ трития по отношению к выбираемому эталонному облучению.

Существенное радиобиологическое значение приписывается воздействию низкоэнергетических вторичных электронов с диапазоном облучения, сравнимым с участками повреждения ДНК. Сравнение вклада низкоэнергетических электронов от излучения трития и эталонного излучения является еще одним способом оценки ОБЭ [7–9].

В настоящей работе оцениваются коэффициенты качества излучения трития с учетом микродозиметрии моноэнергетических электронов и оценка ОБЭ трития на основе литературных данных по расчету ДР ДНК и вклада низкоэнергетических электронов в спектре трития и эталонного излучения.

1. Тритий и эталонное излучение

1.1 Изотоп тритий и его энергетический спектр

Пробеги электронов, испускаемых при бета-распаде трития, очень короткие даже в масштабе отдельных клеток или ядер клеток. Бета-частица с максимальной энергией имеет диапазон около 7 мкм, а бета-частицы со средней энергией имеют диапазон 0,56 мкм. Для сравнения: типичные клетки (или ядра клеток) имеют диаметр примерно от 7 до 30 мкм (ядра примерно от 6 до 15 мкм); элементарное волокно хроматина имеет диаметр около 30 нм и содержит ДНК диаметром 2,4 нм.

Значения параметров для бета-излучающих радионуклидов (дозиметрические параметры, коэффициенты качества, ОБЭ и др.) рассчитываются путем свертки их бета-спектра со значениями параметров моноэнергетических электронов:

$$V = \frac{\int_0^\infty P(E) E V(E) dE}{\int_0^\infty P(E) E dE}, \quad (1)$$

где $P(E)$ – вероятность появления электрона с энергией E в бета-спектре, а $V(E)$ – значение определяемого параметра как функция энергии электронов.

Для трития энергетический диапазон бета-излучения от 0 до 18 кэВ. В настоящих расчетах используются данные по тритию для спектра бета-распада (рис. 1) из базы данных Radiological Toolbox версии 3.0.0.2013.

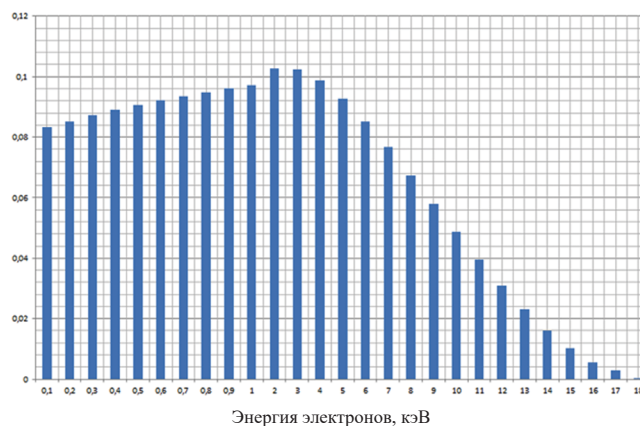


Рис. 1. Аппроксимация бета-спектра трития по данным Radiological Toolbox версии 3.0.0 (<https://www.ornl.gov/crpk/software>)

Fig. 1. Approximation of the beta spectrum of tritium according to the Radiological Toolbox version 3.0.0 (<https://www.ornl.gov/crpk/software>)

1.2. Эталонное излучение

Определение качества излучения и ОБЭ трития требует сравнения с эталонным излучением с низкой линейной передачей энергии. Поскольку предполагается, что НТО и большинство форм ОСТ равномерно распределены в тканях и клетках организма, можно ожидать, что поступление трития приведет к радиационным эффектам, аналогичным эффектам облучения всего тела от

других типов излучений с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ), таких как рентгеновское излучение и гамма-кванты. Оценка относительной эффективности или оценки риска бета-излучателей низкой энергии для целей радиационной защиты затруднена из-за отсутствия общепринятого стандартного эталонного излучения для сравнений. Обычно используемым эталонным излучением является ортовольтовое рентгеновское излучение (~ 100–300 кВп) или гамма-излучение (от ^{60}Co 1,17–1,33 МэВ или ^{137}Cs 0,661 МэВ) [10].

При определении качества излучения и ОБЭ электронов низкоэнергетического диапазона 0–20 кэВ с использованием моделирования Монте-Карло удобно использовать в качестве эталонного излучения моноэнергетические электроны 100 кэВ [11]. Выбор в качестве эталонного излучения моноэнергетических электронов с энергией 100 кэВ по отношению к электронам низкоэнергетического диапазона позволяет сравнивать расчеты коэффициентов качества и ОБЭ с использованием различных программных средств и моделей физики взаимодействий. Каждое из около десяти программных реализаций моделирования методом Монте-Карло воздействия ионизирующего излучения содержит от 20–30 параметров, значения которых могут существенно варьироваться [12]. Несмотря на то, что количественные значения расчетных микродозиметрических величин и оценки разрывов ДНК также могут иметь существенные отличия при различном моделировании физики взаимодействий излучения со средой, ожидается, что различия в значениях ОБЭ будут находиться в достаточно малом диапазоне.

2. Методы определения качества излучения и ОБЭ

2.1. Качество излучения в микродозиметрии

Формальная связь микродозиметрии с качеством излучения была установлена в отчете [13], в котором коэффициент качества Q определяется как непрерывная функция микродозиметрического аналога ЛПЭ, линейной энергии u . Она представляет собой энергию (ϵ), переданную одним первичным треком излучения (и его вторичным излучением) в объеме мишени, деленную на среднюю длину хорды ($\bar{l}$) этого объема. Линейная энергия u является стохастической величиной, и поглощенная доза всегда обусловлена спектром u . Недостатком линейной энергии u является то, что (в отличие от ЛПЭ) ее можно определить только теоретически с помощью компьютерного моделирования методом Монте-Карло и она зависит от выбранного микрообъема (его размера, формы и атомного состава). Средняя линейная энергия получается путем случайной выборки в отдельных треках в поле излучения, усреднения u либо на простой частотной основе (среднечастотная линейная энергия – $\bar{u}_F$), либо на основе взвешивания по энергии (линейная средняя доза энергии – $\bar{u}_D$) [3]. Соответственно как для линейной средней дозы энергии проводится усреднение коэффициента качества Q .

Методы, основанные на микродозиметрии, позволяют определить коэффициенты качества Q . [11]. К ним относятся рекомендации отчета 40 ICRU 1986 [13] и приближение Келлерера–Хана [14]. Другими методиками определения ОБЭ на основе микродозиметрии являются теория двойного радиационного действия (ТДРД) [15] и микродозиметрическая кинетическая модель (МКМ) выживания клеток [16].

Параметры модели МКМ получены из исследований 10 %-го уровня выживания клеток, что предполагает

высокие дозы облучения. Значения коэффициентов качества МКМ получаются обычно меньше, чем в других методах расчета, что обусловлено их применением при относительно низких дозах. В [11] показано, что существует отличное согласие (с погрешностью до 1–2 %) для коэффициента качества Q между отчетом 40 ICRU 1986, приближения Келлерера–Хана и ТДРД в диапазоне энергий от 0,1 до 1000 кэВ.

В [11] отмечается, что при линейной энергии u ниже 40 кэВ / мкм значения коэффициентов качества из отчета 40 ICRU 1986, приближения Келлерера–Хана и ТДРД соответствуют значениям линейной средней дозы энергии $\bar{u}_D$.

Средняя линейная энергия моноэнергетических электронов всегда ниже 40 кэВ/мкм (достигает максимальных значений при энергиях ниже 1 кэВ), поэтому для них можно использовать следующее соотношение:

$$\bar{Q}(E) = \frac{\bar{u}_D(E)}{\bar{u}_D(E = 100 \text{ кэВ})}. \quad (2)$$

Здесь расчетные значения качества излучения электронов с энергией E нормируются на соответствующие значения эталонного излучения, в нашем случае на $\bar{u}_D$ электронов в 100 кэВ.

Значения коэффициента качества $\bar{Q}$ (далее Q) трития получается путем осреднения значений $\bar{Q}(E)$ (или $\bar{u}_D(E)$) по спектру трития в соответствующем диапазоне энергий.

2.2. ОБЭ по количеству двуниевых разрывов ДНК

ДНК имеет структуру в нанометровом масштабе двойной спирали диаметром примерно 2 нм, при этом двуниевыми разрывами (ДР) считаются разрывы противоположных нитей, разделенные примерно двумя витками или меньше, что соответствует от 10 до 20 пар оснований или 4–8 нм в длину. Поэтому вариации при депонировании энергии в этом масштабе приводят к различиям в биологическом эффекте [1].

В настоящее время существует ряд программ моделирования методом Монте-Карло трековых структур (Monte Carlo track structure – MCTS), которые позволяют рассчитать взаимодействие частиц в среде, обычно в воде, и сформировать трековую структуру частиц на микро- и нанометровом уровне. Отдельные версии программ также включают материал и структуру нуклеотидов ДНК [1, 2, 4, 5]. Программные реализации предназначены для моделирования вторичных электронов субкэВ, которые связаны с высокой радиобиологической эффективностью. В целом, программные средства моделирования различаются своими исходными параметрами, описывающими физические, физико-химические и химические процессы, разными эффектами переноса частиц и моделями ДНК. Поэтому важно, чтобы моделирование разрывов ДНК от тестового и эталонного излучения осуществлялась по единой методологии, программной реализацией и с одинаковыми значениями исходных параметров моделирования.

Относительная биологическая эффективность для двуниевых разрывов (ДР) определяется как:

$$\text{ОБЭ} = \frac{\text{ДР}_{\text{тест}}}{\text{ДР}_{\text{эталон}}}, \quad (3)$$

где $\text{ДР}_{\text{тест}}$ и $\text{ДР}_{\text{эталон}}$ обозначают абсолютное количество ДР ДНК на клетку и на единицу поглощенной дозы для тестового и эталонного излучений соответственно.

При теоретическом определении ОБЭ электронов различной энергии (расчетах количества ДР ДНК) в качестве эталонного излучения также в целях единого подхода следует использовать моноэнергетические электроны в 100 кэВ.

2.3. ОБЭ по доле вторичных низкоэнергетических электронов

Все формы излучения с невысокими значениями ЛПЭ генерируют большое количество вторичных электронов низкой энергии во всем объеме облучения. Это утверждение применимо к фотонам всех энергий ионизации, а также к другим электронным излучениям. В работах [8, 17] показано, что значительная часть дозы, выделяемой при воздействии гамма-квантов ^{60}Co , рентгеновского излучения 220–250 кВп или электронных пучков, приходится на низкоэнергетические вторичные электроны, подобные тем, которые образуются в качестве первичных или вторичных электронов при бета-распаде трития.

Считается, что относительно высокая плотность ионизации низкоэнергетических электронов делает их особенно эффективными при генерации ДР ДНК и влияет на величину качества излучения и ОБЭ. В [7, 17] представлены зависимости кумулятивных доз от энергии вторичных электронов (100 кэВ, 1 МэВ, 2 МэВ), гамма-излучения ^{60}Co , рентгеновского излучения 250 кВп и бета-частиц трития.

Распределения кумулятивной поглощенной дозы различных излучений в зависимости от фракций энергии низкоэнергетических электронов представлены в [18] на основе численного моделирования (код Монте-Карло NOREC). Кривые кумулятивной дозы, полученные с помощью кода NOREC [18], согласуются с кривыми, полученными [17] с использованием кода МОСА8b. На рис. 2 представлено схематичное изображение из [17] кумулятивной доли общей дозы от вторичных электронов различных фотонных и электронных излучений (отмечены значения при 1,5 кэВ).

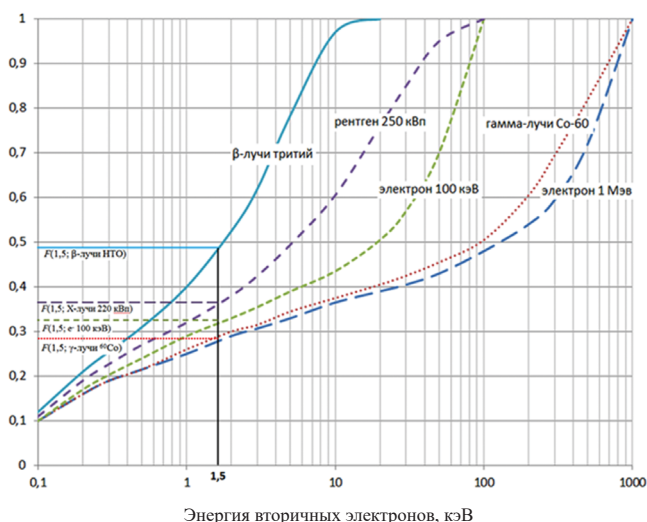


Рис. 2. Кумулятивная доля общей дозы от вторичных электронов различных фотонных излучений и трития, отмечены значения при 1,5 кэВ (схематичное изображение)

Fig. 2. Cumulative fraction of the total dose from secondary electrons of various photon radiations and tritium, values at 1.5 keV are marked (schematic representation)

Относительная биологическая эффективность вторичного электрона с начальной энергией E_0 , принимается равной [18]:

$$\text{ОБЭ}(E_0) = \frac{F(E_C, E_0)}{F(E_C, E_R)}, \quad (3)$$

где числитель представляет собой распределение кумулятивной поглощенной дозы для интересующего излучения (энергия E_0), а знаменатель представляет собой соответствующее распределение эталонного излучения с энергией E_R .

В [18] представлены таблицы значений ОБЭ (в том числе для трития) с пороговыми энергиями вторичных электронов E_C , равных 1,5; 2; 3; 4; 5 и 6 кэВ. В качестве эталонного излучения принимаются электроны с энергией 1 МэВ.

3. Анализ расчетов качества излучения и ОБЭ трития

3.1. Оценка коэффициентов качества излучения трития

Расчеты микродозиметрических величин проводились для различных фаз состояния воды [1, 2]. Первоначально принимались параметры сечений взаимодействий, полученные экспериментально в газообразной фазе состояния воды. В последующих реализациях использовались теоретические соображения при определении параметров сечений взаимодействий уже в жидкой воде. Отличие в моделировании также заключается в принятых теоретических моделях ионизации, возбуждения и упругого рассеяния электронов в низкоэнергетическом диапазоне. Поэтому расчеты микродозиметрических величин могут существенно различаться в зависимости от принятых физических подходов к моделированию.

С целью определения микродозиметрических величин сначала осуществляется моделирование переноса излучения частицами и рассчитывается распределение энергии в треках первичных и вторичных частиц. Далее производится подсчет значений линейной энергии y в случайно выбранных микрообъемах (фиксированного размера) и осреднение значений линейной энергии по всему треку ($\bar{y}_F$ и $\bar{y}_D$).

В ряде работ представлены результаты расчетов для электронов средней по дозе линейной энергии $\bar{y}_D$, которая определяет коэффициент качества Q (максимальные значения ОБЭ) в случае относительно низких доз. В ранних программных реализациях исходные параметры приняты для водяного пара, в более поздних – для воды в жидком состоянии. Используя значения $\bar{y}_D$ для электронов в диапазоне 0,1–100 кэВ из этих работ для объемов размером 2–1000 нм и осуществив усреднение в соответствии с энергетическим спектром трития (0,1–18 кэВ), нами получены значения $\bar{y}_D$ трития, соответствующие разным физическим подходам моделирования. Если значения $\bar{y}_D$ для электронов в энергетическом диапазоне трития (0,1–18 кэВ) отсутствовали в использованных источниках литературы, то осуществлялась соответствующая линейная аппроксимация (при этом погрешность оценки значений не превышала 5 %).

На рис. 3 представлены значения $\bar{y}_D$ для трития, на рис. 4 – значения $\bar{y}_D$ для эталонного излучения, а на рис. 5 – значения коэффициента качества Q трития по отношению к эталонному излучению (излучению электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ^{60}Co).

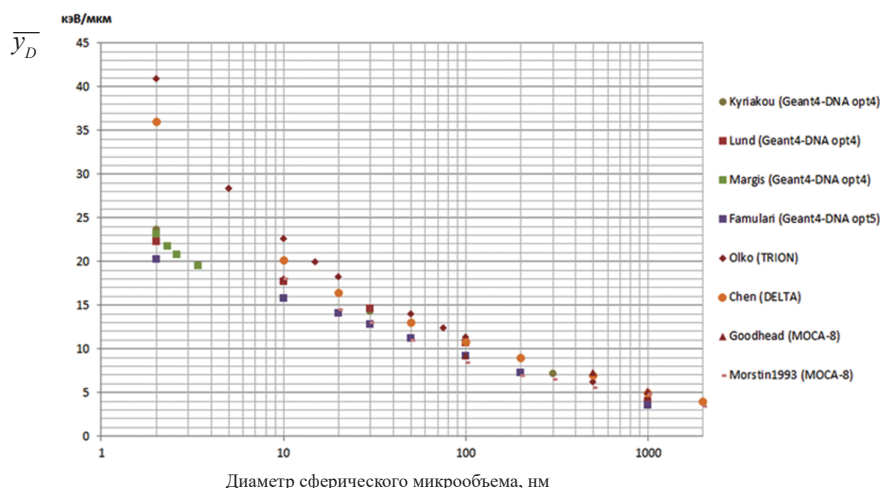


Рис. 3. Сравнение средних дозовых распределений ($\overline{Y_D}$) для трития в зависимости от размера целевых объемов, рассчитанных с использованием данных из различных литературных источников по микродозиметрическим величинам низкоэнергетических электронов
Fig. 3. Comparison of the average dose distribution ($\overline{Y_D}$) for tritium depending on the size of the target volumes, calculated using data from various literature sources on microdosimetric quantities of low-energy electrons

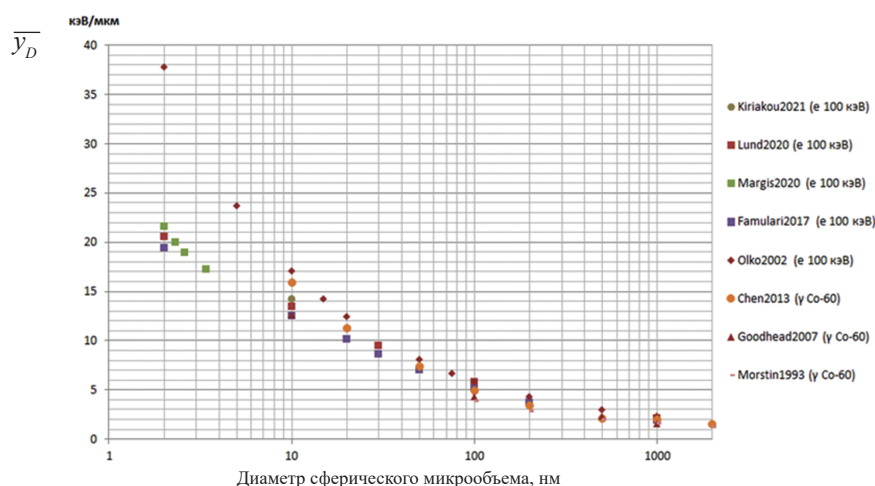


Рис. 4. Сравнение средних дозовых распределений ($\overline{Y_D}$) для эталонного излучения (электронов 100 кэВ и гамма-излучения ^{60}Co) в зависимости от размера целевых объемов из различных литературных источников
Fig. 4. Comparison of the average dose distribution ($\overline{Y_D}$) from various literature sources for reference radiation (100 keV electrons and ^{60}Co gamma radiation) depending on the size of the target volumes

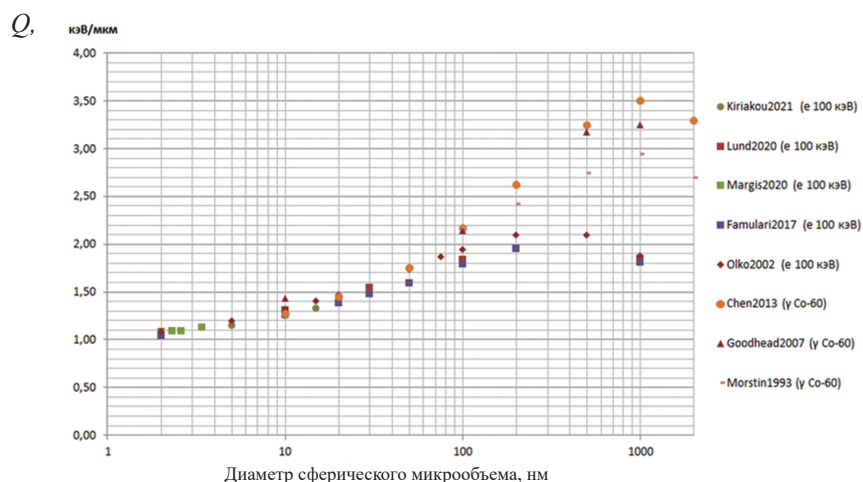


Рис. 5. Сравнение коэффициентов качества (Q) в зависимости от размера целевых объемов, полученных на основе данных среднего дозового распределения ($\overline{Y_D}$) для трития (рис. 3) и эталонного излучения (рис. 4)
Fig. 5. Comparison of the quality factor (Q) depending on the size of the target volumes, obtained from the data of the average dose distribution ($\overline{Y_D}$) for tritium (Fig. 3) and reference radiation (Fig. 4)

Значения $\overline{Y_D}$ (рис. 3, 4), полученные методами с сечениями взаимодействий водяного пара [9, 19, 20, 21], значительно выше значений, полученных методами с сечениями взаимодействий в жидкой воде [4, 11, 23, 24], особенно в оценочных микрообъемах, меньших 20 нм. Тем не менее, значения коэффициентов качества (рис. 5) очень близки при оценочных микрообъемах, меньших 100 нм (при 2–20 нм меньше 5 %, при 20–100 нм меньше 8 %). Значительные расхождения коэффициентов качества проявляются в микрообъемах диаметром более 100 нм, но только при использовании разных эталонных облучений (электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ^{60}Co). Причем отличия в значениях коэффициентов качества составляют меньше 8 % при эталонном излучении электронов в 100 кэВ и моделировании в микрообъемах вплоть до 1 мкм.

Из проведенного анализа можно констатировать, что коэффициент качества трития при моделировании различными методами и программными реализациями показывает вариации в пределах 6 % на субклеточном уровне при депонировании энергии в участках, сравнимых с размером биологически значимых структур ДНК (сегменты ДНК ~2 нм, нуклеосомы ~10 нм, хроматиновые волокна ~30 нм). На этом структурном уровне ДНК конкретное использование физической модели и эталонного излучения (электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ^{60}Co) не влияет существенно на оценку качества излучения, а его значения зависят в основном от размеров оценочных объемов распределения линейной энергии в треке.

3.2. Оценка ОБЭ излучения трития при его воздействии на ДНК

Оценка ОБЭ заключается в сравнении абсолютного количества ДР ДНК от излучения трития по отношению к эталонному излучению. В табл. 1 представлены оценочные значения ДР ДНК и ОБЭ для трития, рассчитанные на основе данных из литературных источников по компьютерному моделированию воздействия излучения моноэнергетических электронов на ДНК [11, 25, 26].

Отличия в оценке ОБЭ трития при использовании данных, полученных разными методами моделирования, находятся в пределах 10 %. Сравнивая полученные значения ОБЭ (табл. 1) со значениями коэффициента качества Q (рис. 5), можно отметить, что при эталонном излучении электрона в 100 кэВ значения ОБЭ соответствуют значениям Q в случае диаметра сферического микрообъема 10–20 нм. Указанный диаметр оценочного микрообъема коррелирует с диапазоном в 5–15 нм, соответствующем размеру мишени ДНК [11] для индукции ДР за счет комбинированного прямого (~3–4 нм) и непрямого (расстояние диффузии свободных радикалов ~1–10 нм) воздействия излучения на ДНК.

Таблица 1

Количество ДР ДНК (прямые + косвенные) от излучения (трития и эталонного излучения в 100 кэВ) и ОБЭ, соответствующие расчетам литературные источники и программы расчета низкоэнергетических электронов

The number of DSBs of DNA (direct + indirect) from radiation (tritium and reference radiation of 100 keV) and RBE, literature sources and programs for calculating low-energy electrons corresponding to the calculations

Источник	Программа	Тритий, ДР/Гр/Клетка	Электрон 100 кэВ, ДР/Гр/Клетка	ОБЭ	Вариации ОБЭ, %
Kyriakou (2021) [11]	Geant4-DNA opt2	77	54	1,42	2,4 %
	Geant4-DNA opt4	75	54	1,39	–6,9 %
	Geant4-DNA opt6	81	54	1,49	10,7 %
Friedland (1998) [26]	PARTRAC	87	64	1,35	–3,8 %
Matsuya (2019) [25]	PHITS	83	59	1,40	–0,5 %
Среднее значение	–	81	57	1,41	0,0

3.3. Оценка ОБЭ трития по доле вторичных низкоэнергетических электронов

В работе [18] представлены значения ОБЭ, которые представляют сравнение доли в кумулятивной поглощенной дозе от низкоэнергетических электронов рассматриваемого и эталонного излучения в диапазоне от 1,5 до 6 кэВ. Проведя пересчет значений ОБЭ из таблиц [18] (для вторичных электронов энергией менее 1,5 кэВ) относительно эталонного излучения электронов в 100 кэВ получим для трития ^3H значение 1,43. При этом электроны с энергией 1,5 кэВ имеют глубину проникновения 70 нм. Полученное значение 1,43 для трития хорошо согласуется с коэффициентом качества $Q \sim 1,44$ относительно того же эталонного излучения для микрообъема диаметром в 20 нм и со средней оценкой ОБЭ ~ 1,41 (табл. 1) на основе количества двунитевых разрывов ДНК.

3.4. Коэффициенты качества и ОБЭ трития по отношению к эталонным излучениям

Проведенные расчеты качества излучения и ОБЭ трития относятся к выбранному эталонному излучению в 100 кэВ. Такое эталонное излучение используется из-за наличия литературных данных моделирования моноэнергетических электронов, относящихся к микродозиметрии и расчетам количества разрывов ДНК. Но в большинстве экспериментальных работ для определения ОБЭ проводится сравнение с эталонным ортовольтовым рентгеновским излучением (~200–250 кВп) или гамма-излучением ^{60}Co (в отдельных работах с излучением ^{137}Cs). В некоторых теоретических оценках ОБЭ за эталон принимается излучение электронов в 1 МэВ.

В диапазоне энергий от 50 кэВ до 1 МэВ расчетные коэффициенты качества Q и ОБЭ для электронов очень близки к единице и согласие между физическими моделями для всех методов лучше 1 %. В работе [11] расчет проводился при учете концентраций энергий в целевых объемах диаметром от 5 до 15 нм. В таких масштабах наблюдается слабое различие Q между эталонными излучениями электронов в 100 кэВ и 1 МэВ, а также гамма-излучения ^{60}Co с характерными энергиями фотонов 1,17 и 1,33 МэВ (рис. 4), даже при моделировании разными методами с принятыми значениями сечений взаимодействий в воде (в газообразном и в жидком состоянии). Существенное различие коэффициентов качества трития по отношению к разным эталонным излучениям проявляется в целевых объемах диаметром от 0,1 до 1 мкм. Представленные в табл. 2 величины Q по отношению к электронам 100 кэВ являются средними значениями (рис. 4), к гамма-излучению ^{60}Co и к рентгеновскому излучению 250 кВп из [20, 21].

Результаты ОБЭ моделирования двунитевых разрывов ДНК для фотонного излучения есть в [25, 27–29]. Расчеты в [27, 29] проведены с использованием кода

Таблица 2

Значения коэффициентов качества и ОБЭ трития по отношению к эталонным излучениям (электроны 100 кэВ, гамма-кванты ^{60}Co , рентген 250 кВп)

The values of the quality factors and the RBE of tritium in relation to the reference radiations (electrons 100 keV, gamma rays ^{60}Co , X-rays 250 kVp)

Параметры	Эталонное излучение		
	Электроны 100 кэВ	Гамма-кванты ^{60}Co	Рентген 250 кВп
Коэффициент качества Q (отношение линейных средних доз энергии y_D)			
d=2 нм	1,07	0,95	0,92
d=5 нм	1,17	1,02	1,06
d=10 нм	1,29	1,2	1,11
d=20 нм	1,43	1,39	1,20
d=30 нм	1,51	1,52	1,27
d=50 нм	1,66	1,74	1,35
d=100 нм	1,86	2,16	1,50
d=200 нм	2,02	2,60	1,58
d=300 нм	—	2,84	1,60
d=500 нм	2,10	3,20	1,57
d=1000 нм	1,84	3,41	1,50
d=2000 нм	—	3,26	1,28
ОБЭ (отношение количества двунитевых разрывов ДНК)			
ДР ДНК	1,41	1,34	1,02
ОБЭ (отношение долей вторичных низкоэнергетических электронов в общей дозе)			
электроны до 1,5 кэВ	1,43	1,55	1,20
электроны до 5 кэВ	1,72	1,89	1,35

Примечание: d – диаметр целевого сферического объема

PARTAG, в [25] использован код RHITS. В [25] представлена сводная таблица ОБЭ при воздействии различного фотонного излучения на ДР ДНК. Данные в табл. 2 величины ОБЭ трития являются средними значениями (табл. 1) по отношению к электронам 100 кэВ, к гамма-излучению ^{60}Co и к рентгеновскому излучению 250 кВп на основании данных из [25].

В [18] есть таблицы значений ОБЭ, где в качестве эталонного излучения принимаются электроны с энергией 1 МэВ. Сравниваются доли в кумулятивной поглощенной дозе от низкоэнергетических электронов рассматриваемого и эталонного излучения в диапазоне от 1,5 кэВ до 6 кэВ. Проведя пересчет значений ОБЭ (для вторичных электронов менее 1,5 кэВ и 5 кэВ) получим соответствующие значения ОБЭ трития по отношению к электронам 100 кэВ, гамма-излучению ^{60}Co и рентгеновскому излучению 250 кВп (табл. 2).

Заключение

На основе проведенного анализа можно сделать следующие выводы.

В малых целевых объемах диаметром 10–30 нм значения коэффициентов качества ($\sim 1,4$), полученных микродозиметрическим моделированием, соответствуют значениям ОБЭ на основе моделирования двунитевых разрывов и доли вторичных низкоэнергетических электронов в спектре излучения трития и эталонного излучения (электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ^{60}Co).

В масштабах 10–15 нм, соответствующих размеру мишени для индукции ДР ДНК, наблюдается слабое различие (меньше 6 %) между эталонными излучениями

электронов в 100 кэВ и 1 МэВ, а также гамма-излучения ^{60}Co с характерными энергиями фотонов 1,17–1,33 МэВ, даже при моделировании разными методами. Существенное же различие коэффициентов качества эталонных излучений (больше 10 %) проявляется в целевых объемах диаметром от 0,1 мкм.

Несмотря на то, что у трития абсолютные значения микродозиметрических величин и количества ДР ДНК, полученные разными методами и с разными параметрами моделирования, могут значительно отличаться (вариации Y_D от 60–20 % при малых масштабах от 2–20 нм), но по отношению в аналогичным величинам эталонного излучения, различие между коэффициентами качества и ОБЭ, рассчитанными разными методами и программными средствами, становится меньше 10 %.

Проведенные расчеты качества излучения и ОБЭ трития относятся к выбранному эталонному излучению в 100 кэВ. Данное эталонное излучение используется из-за наличия литературных данных моделирования моноэнергетических электронов относящихся к микродозиметрии и расчетам количества разрывов ДНК. При моделировании в малых масштабах, сравнимых с сегментами ДНК, значения качества излучения и ОБЭ трития при эталонном излучении в 100 кэВ и однородном гамма-излучении ^{60}Co очень близки.

Большинство экспериментальных определений ОБЭ излучения трития показывают более высокие значения ОБЭ по отношению к эталонным фотонным излучениям (рентген и гамма-излучение), чем представленные теоретические оценки. Это можно объяснить тем, что концентрация энергии излучения в малых объемах и генерируемые разрывы ДНК имеют опосредованное отношение к другим конечным точкам, т. е. более масштабным мутациям в клетках, их гибели и раковым заболеваниям. В теоретических оценках ОБЭ не принимаются во внимание важные временные параметры жизнедеятельности клеток. В экспериментальных исследованиях определение доз трития и эталонных излучений может быть некорректно, например эталонное излучение в экспериментах *in vivo* и *in vitro* зачастую доставляется в короткий промежуток времени в острой форме, тогда как облучение тритием имеет более длительный хронический характер, дополнительно эксперименты *in vivo* осложняются кинетикой распределения трития в организме.

При оценке ОБЭ следует учитывать процессы репарации и генерации более сложных, чем двунитевые разрывы, кластерных повреждений ДНК. Для электронов с низкой энергией примерно 20–30 % повреждений ДР ДНК имеют дополнительные разрывы (сахаро-фосфатов и базовые повреждения), и процессы репарации в ДНК имеют разный характер у простых ДР и кластерных повреждений. Анализ влияния процессов репарации и кластерных повреждений ДНК на оценку ОБЭ трития представляет тему для отдельного исследования.

Следует отметить, что теоретические исследования и расчеты ОБЭ трития также не объясняют, почему в экспериментах органически связанный тритий (ОСТ) вызывает больший биологический ответ, чем эквивалентные дозы тритиевой воды (НТО). Поэтому важным открытым вопросом является количественная оценка меченных тритием ОСТ (предшественников ДНК и аминокислот), которые включаются в клеточные белки и ДНК за исследуемые периоды времени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- McMahon S.J., Prise K.M. Mechanistic Modelling of Radiation Responses (Review). *Cancers*. 2019;11:205. DOI: 10.3390/cancers11020205.
- Bernal M.A., Bordage M.C., Brown J.M.C., Davdfkova M., Delage E., Bitar Z., et al. Track Structure Modeling in Liquid Water: a Review of the Geant4-DNA Very Low Energy Extension of the Geant4 Monte Carlo Simulation Toolkit. *Phys. Med.* 2015;31:861–874. DOI:10.1016/j.ejmp.2015.10.087.
- Kellerer A., Chmelevsky D. Concepts of Microdosimetry II. Probability Distributions of the Microdosimetric Variables. *Radiat Environ Biophysics*. 1975;12:321–335. DOI: 10.1007/BF01327348.
- Famulari G., Pater P., Enger S.A. Microdosimetry Calculations for Monoenergetic Electrons Using Geant4-DNA Combined with a Weighted Track Sampling Algorithm. *Phys. Med. Biol.* 2017;62:5495–5508. DOI: 10.1088/1361-6560/aa71f6.
- Chatzipapas K.P., Papadimitroulas P., Emfietzoglou D., Kalospyros S.A., Hada M., Georgakilas A.G., Kagadis G.C. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: Quantifying the Radiobiological Damage Using Monte Carlo Simulations. *Cancers*. 2020;22:799. DOI: 10.3390/cancers12040799.
- Kyriakou I., Sakata D., Tran H.N., Perrot Y., Shin W.G., Lampe N., et al. Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level. *Cancers*. 2021;14:35. DOI: 10.3390/cancers14010035.
- Goodhead D.T. Biological Effectiveness of Lower-Energy Photons for Cancer Risk. *Radiat Protect Dosim.* 2018;183:197–202. DOI: 10.1093/rpd/ncy246.
- Goodhead D.T. The Relevance of Dose for Low-Energy Beta Emitters. *J. Radiol Prot.* 2009;29:321–333. DOI: 10.1088/0952-4746/29/3/S01.
- Goodhead D.T. Energy Deposition Stochastics and Track Structure: what about the Target? *Radiat Protect Dosim.* 2006;122:3–15. DOI: 10.1093/rpd/ncl498.
- UNSCEAR 2016 Report. Annex C: Biological Effects of Selected Internal Emitters-Tritium. New York, 2016. P. 241–359.
- Kyriakou I., Tremi I., Georgakilas A.G., Emfietzoglou D. Microdosimetric Investigation of the Radiation Quality of Low-Medium Energy Electrons Using Geant4-DNA. *Appl. Radiat Isot.* 2021;172:109654. DOI: 10.1016/j.apradiso.2021.109654.
- Lai Y., Tsai M.Y., Tian Z., Qin N., Yan C., Hung S., et al. A New Open-Source GPU-Based Microscopic Monte Carlo Simulation Tool for the Calculations of DNA Damages Caused by Ionizing Radiation. Part II: Sensitivity and Uncertainty Analysis. *Med. Phys.* 2020;47:4:085015. DOI: 10.1002/mp14036.
- ICRU 40. The Quality Factor in Radiation Protection. *J. Int. Comm. Radiat Units Meas.* 1986;21.
- Kellerer A.M., Hahn K. Considerations on a Revision of the Quality Factor. *Radiat Res.* 1988;114:480–488. DOI: 10.2307/3577119.
- Kellerer A.M., Rossi H.H. The Theory of Dual Radiation Action. *Curr. Top. Radiat. Res.* 1972;8:85–158.
- Hawkins R.B. A Microdosimetric-Kinetic Theory of the Dependence of the RBE for Cell Death on LET. *Med. Phys.* 1998;25:1157–1170. DOI: 10.1118/1.598307.
- Nikjoo H., Goodhead D.T. Track Structure Analysis Illustrating the Prominent Role of Low Energy Electrons in Radiobiological Effects of Low-LET Radiations. *Phys. Med. Biol.* 1991;36:229–238. DOI: 10.1088/0031-9155/36/2/007.
- Bellamy M., Eckerman K. Relative Biological Effectiveness of Low-Energy Electrons and Photons. Letter Report. Oak Ridge National Laboratory, Washington, U.S. Environmental Protection Agency, 2013. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/epa-rbe-report-1-1-04-2013.pdf>.
- Olko P. Microdosimetric Modelling of Physical and Biological Detectors. Report No 1914/D. The Henryk Niewodniczanski Institute of Nuclear Physics. Poland, Kraków, 2002. www.ifj.edu.pl/reports/2002.html.
- Chen J., Nekolla E., Kellerer A.M. A Comparative Study of Microdosimetric Properties of X Rays, γ -Rays, and β -Rays. *Radiat Environ Biophys.* 1996;35:263–266. DOI: 10.1007/s004110050038.
- Chen J. Radiation Quality of Tritium: A Comparison with ^{60}Co Gamma Rays. *Radiat Prot. Dosim.* 2013;56:372–375. DOI:10.1093/rpd/nct068.
- Morstin K., Kopec M., Olko P., Schmitz T., Feinendeged L.E. Microdosimetry of Tritium. *Health Phys.* 1993;65:6:648–656. DOI: 10.1097/00004032-199312000-00004.
- Lund C.M. Microdosimetric Analysis of the Interactions of Mono-Energetic Neutrons with Human Tissue. Degree of Master of Science in Medical Physics. McGill University. Montreal, 2019. <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/8910jz75m>.
- Margis S., Magouni M., Kyriakou I., Georgakilas A.G., Incerti S., Emfietzoglou D. Microdosimetric Calculations of the Direct DNA Damage Induced by Low Energy Electrons Using the Geant4-DNA Monte Carlo Code. *Phys. Med. Biol.* 2020. DOI: 10.1088/1361-6560/ab6b47.
- Matsuya Y., Kai T., Yoshii Y., Yachi Y., Naijo S., Date H., Sato T. Modelling of Yield Estimation for DNA Strand Breaks Based on Monte Carlo Simulations of Electron Track Structure in Liquid Water. *Appl. Phys.* 2019;126:124701. DOI: 10.1063/1.5115519.
- Friedland W., Jacob P., Paretzke H.G., Stork T. Monte Carlo Simulation of the Production of Short DNA Fragments by Low-Linear Energy Transfer Radiation Using Higher Order DNA Models. *Radial Res.* 1998;150:170–182. DOI: 10.2307/3579852.
- Friedland W., Jacob P., Paretzke H.G., Merzagora M., Ottolenghi A. Simulation of DNA Fragment Distributions after Irradiation with Photons. *Radiat Environ Biophys.* 1999;38:39–47. DOI: 10.1007/s004110050136.
- Nikjoo H., Lindborg L. RBE of Low Energy Electrons and Photons. *Phys. Med. Biol.* 2010;55:65–109. DOI: 10.1088/0031-9155/55/10/R01.
- Hsiao Y., Stewart R.D. Monte Carlo Simulation of DNA Damage Induction by X-Rays and Selected Radioisotopes. *Phys. Med. Biol.* 2008;53:233–244. DOI: 10.1088/0031-9155/53/1/016.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 27.12.2023.

Д.Ю. Чувилин¹, И.И. Скобелин¹, А.В. Курочкин¹, К.А. Маковеева¹,
А.Н. Стрепетов¹, П.А. Каралкин², М.А. Каралкина³, И.В. Решетов²

ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ БРАХИТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ 3D-КАРКАСОВ ИЗ СПЛАВА ТИТАНА

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва

Контактное лицо: Павел Анатольевич Каралкин, e-mail: pkaralkin@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование возможности изготовления источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке реактора, измерении состава излучения моделей аппликаторов и их дозиметрических характеристик.

Материал и методы: Объемный источник для брахитерапии изготовлен из титанового сплава с помощью установки аддитивного селективного лазерного сплавления. Облучение титанового 3D-каркаса проводилось в течение трех суток в горизонтальном экспериментальном канале реактора ИР-8. Далее проводили измерения спектра гамма-квантов облученного каркаса на спектрометре и измеряли дозовые характеристики 3D-модели с помощью дозиметра-радиометра.

Результаты: В результате облучения нейтронами в 3D-каркасе источника наибольшую активность среди радионуклидов имеет ⁴⁷Sc. В настоящее время ⁴⁷Sc рассматривается как многообещающий кандидат для брахитерапии. Он обладает привлекательными ядерно-физическими свойствами, поскольку является β -излучателем, распадающимся до основного состояния (27 %) ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 600$ кэВ) и до возбужденного состояния ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 439$ кэВ) с периодом полураспада 3,4 сут. Также ⁴⁷Sc имеет γ -излучение с энергией 159 кэВ (68 %), которое подходит для визуализации, что позволяет проводить ОФЭКТ/КТ или планарную сцинтиграфию, и получать картину распределения препарата в организме. Также в небольших количествах в экспериментальной модели получены другие радионуклиды скандия – ⁴⁶Sc и ⁴⁸Sc, которые имеют достаточно жесткое гамма-излучение, что может представлять определенную проблему при формировании дозовой нагрузки для пациента. Показаны преимущества использования ⁴⁷Ti с обогащением более 95 %, доступного по стоимости, что позволяет обеспечить количества ⁴⁷Sc высокой радиохимической чистоты, достаточные для терапии.

Заключение: Технология 3D-печати позволяет изготовить индивидуальный аппликатор для брахитерапии необходимого размера, и доставку в область опухоли источников произвольной формы для персонализированной лучевой терапии онкологических заболеваний. При моделировании источников на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке исследовательского ядерного реактора, наибольшую активность имеет радионуклид скандия ⁴⁷Sc.

Ключевые слова: брахитерапия, радионуклидная терапия, сплавы титана, нейтронная активация, скандий-47

Для цитирования: Чувилин Д.Ю., Скобелин И.И., Курочкин А.В., Маковеева К.А., Стрепетов А.Н., Каралкин П.А., Каралкина М.А., Решетов И.В. Возможности создания источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе 3D-каркасов из сплава титана // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 73–80. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-73-80

D.Yu. Chuvilin¹, I.I. Skobelin¹, A.V. Kurochkin¹, K.A. Makoveeva¹,
A.N. Strepetov¹, P.A. Karalkin², M.A. Karalkina³, I.V. Reshetov³

Experience in Developing Radiation Sources for Personalized Brachytherapy Based on Titanium Alloys

¹ National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

² First Sechenov State Medical University, Moscow, Russia

³ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Contact person: P.A. Karalkin, e-mail: pkaralkin@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: The study explores the possibility of manufacturing radiation sources for personalized brachytherapy using titanium alloys, activated in a neutron flux reactor, by measuring the radiation composition of applicator implants and their dosimetric characteristics.

Material and methods: A 3D implant of a brachytherapy source was made from a titanium alloy using an additive selective laser melting setup. The titanium 3D prototype was irradiated for three days in the horizontal experimental channel of the IR-8 reactor. Subsequently, measurements of the gamma-ray spectrum from the irradiated implant were carried out on a spectrometer, and dose characteristics of the 3D implant were measured using a dosimeter-radiometer.

Results: In the experimental 3D implant obtained by us, the radionuclide ⁴⁷Sc exhibits the highest activity. Currently, ⁴⁷Sc is considered a promising candidate for brachytherapy. It possesses attractive nuclear and physical properties as a β -emitter, decaying into the ground state (27 %) of ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 600$ keV) and the excited state of ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 439$ keV) with a half-life of 3.4 days. Additionally, ⁴⁷Sc emits

γ -radiation at an energy of 159 keV (68 %), which is suitable for imaging, allowing for SPECT or planar scintigraphy and obtaining a picture of the drug's distribution in the body. In the experimental implant, small amounts of scandium radionuclides – ^{46}Sc and ^{48}Sc , were also detected, emitting sufficiently hard gamma radiation, which can pose a problem for patient dosage determination. The advantages of using titanium-47 with an enrichment of over 95 %, economically available, have been demonstrated, allowing for high radiochemical yields of ^{47}Sc , sufficient for therapy.

Conclusion: The 3D printing technology allows the production of a customized applicator for brachytherapy of specific dimensions and the delivery of arbitrarily-shaped sources to the tumor area for personalized therapy of oncological diseases. When implanting sources based on titanium alloys activated in a neutron flux of a research nuclear reactor, the radionuclide scandium-47 exhibits the highest activity.

Keywords: brachytherapy, radionuclide therapy, titanium alloys, neutron activation, scandium-47

For citation: Chuvilin DYU, Skobelin II, Kurochkin AV, Makoveeva KA, Strepetov AN, Karalkin PA, Karalkina MA, Reshetov IV. Experience in Developing Radiation Sources for Personalized Brachytherapy Based on Titanium Alloys. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):73–80. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-73-80

Введение

Несмотря на развитие методов дистанционной лучевой терапии, в том числе внедрения систем, гамма- и кибер-ножа, в медицинской практике остаётся крайне востребованной контактная лучевая терапия (брахитерапия). Методика брахитерапии позволяет не только обеспечивать точное локальное облучение опухолей, плохо поддающихся лечению методами традиционной дистанционной лучевой терапии, но и минимизировать осложнения от воздействия на окружающие здоровые ткани, что крайне актуально при лечении рака предстательной железы, шейки матки, некоторых злокачественных новообразований молочной железы, головы и шеи [1, 2].

Брахитерапия – лучевая терапия, при которой источник излучения располагается как можно ближе к патологическому очагу (опухоли) или непосредственно в опухоли («брахи» в переводе с греческого обозначает короткое расстояние).

Преимущество брахитерапии перед дистанционным облучением заключается в улучшении дозового распределения. Из-за быстрого спада дозы вследствие геометрического ослабления при удалении от почти точечных источников можно подвести более высокую дозу к опухоли при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. Однако дозовое распределение не может быть однородным, поэтому брахитерапия применяется в основном для относительно небольших, хорошо локализованных опухолей. Также брахитерапия может применяться в составе комбинированного химиолучевого лечения, в качестве адъювантной терапии, или после хирургического удаления опухоли с целью снижения риска рецидива заболевания [3, 4].

Различают два вида брахитерапии: плезиотерапия, при которой источник располагается близко к опухоли, и интерстициальная брахитерпия, когда радиоактивный источник «доставляется» внутрь опухоли. Радионуклиды вводятся в ткани в виде аппликаторов, внутри которых содержится источник ионизирующего излучения. Аппликаторы могут быть совершенно разных форм, также они могут быть разработаны для конкретного клинического сценария, обычно они бывают в виде микрокапсул («зерен»), проволоки, стержней и т.п. Как правило, аппликатор вводится в опухоль на время, а затем извлекается, однако в случае источников с короткоживущими радионуклидами не требуется их последующее извлечение.

Источники, применяемые в процедуре брахитерапии для имплантации в опухоль, представляют собой закрытый источник β - и γ -излучения (^{226}Ra , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{137}Cs , ^{60}Co). Это, как правило, титановые капсулы с размерами $4,5 \times 0,8$ мм с толщиной стенки 0,05 мм. Радионуклид, абсорбированный на серебряной или графитовой матрице, находится внутри капсулы. Концы микрокапсул герме-

тично запаиваются. Например, при раке предстательной железы имплантируют «зерна» ^{125}I , которые остаются в теле пациента после лечения (рис. 1) [2].



Рис. 1. Рентгенограмма области таза с установленными в предстательной железе «зернами» ^{125}I

Fig. 1. An X-ray image of the pelvic area with ^{125}I "seeds" placed in the prostate gland

Основной проблемой для источников, применяемых при брахитерапии, является их форма и поверхность, контактирующая с тканями. Для некоторых видов опухоли лучше использовать трехмерные аппликаторы, имеющие форму цилиндра, сферы или прямоугольного параллелепипеда, идеальный вариант – изготовление аппликатора по индивидуальному заказу, определенного размера и формы. Правила распределения интенсивности излучения источников для каждой формы следуют концепции отношения поверхность/ядро. В типовом варианте 75 % энерговыделения источников располагается на его поверхности и 25 % в ядре объема.

Металлические материалы, используемые для изготовления источников для брахитерапии, должны обладать коррозионной стойкостью, биологической инертностью, высоким комплексом физико-механических свойств и относительно низкой стоимостью. По первым двум показателям титановые сплавы значительно опережают своих конкурентов (рис. 2). Использование титановых сплавов в медицине началось в 1950-х годах, когда эти материалы были применены для создания имплантов и ортопедических протезов. С тех пор титановые сплавы стали широко используемыми материалами в медицине благодаря своим уникальным свойствам. Титановые сплавы обладают высокой коррозионной стойкостью, что делает их идеальными для использования в условиях, связанных с телом человека. Кроме того, они обладают низкой плотностью, что облегчает создание легких и прочных имплантатов. Титановые сплавы также обладают высокой биосовместимостью, что позво-

ляет им быть использованными внутри тела без риска отторжения [5].

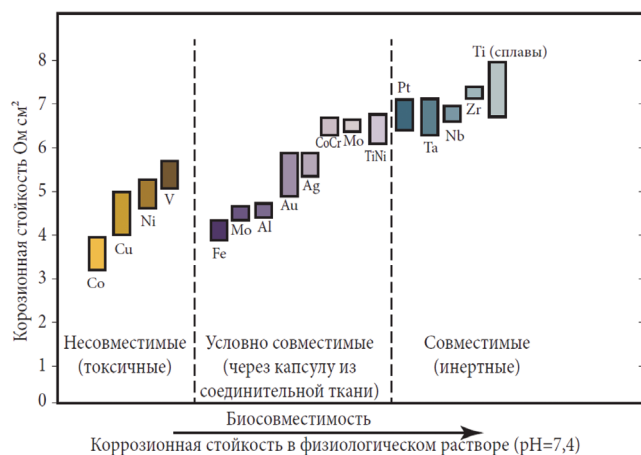


Рис. 2. Сравнение коррозионных свойств металлов
Fig. 2. Comparison of the corrosive properties of metals

Применение аддитивных технологий, ранее используемых при создании индивидуальных имплантатов, может помочь при создании аппликаторов для брахитерапии, что позволит оптимизировать локальную радиационную нагрузку на пациента и минимизировать негативные эффекты. Для обеспечения изготовления источников произвольной формы возможно использование технологий 3D-печати. Современные технологии аддитивного производства (3D-печать) имеют все большее значение в медицине [6, 7]. Эти технологии позволяют создавать комплексные изделия из различных материалов, в том числе и из титановых сплавов. Использование титана в медицине широко известно благодаря его высокой биосовместимости, прочности и низкому уровню токсичности. Новые технологии аддитивного производства расширяют возможности применения титановых сплавов в медицине, позволяя создавать изделия с высокой точностью и геометрической сложностью.

Цель настоящей работы состояла в исследовании возможности изготовления источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке реактора ИР-8, измерении состава излучения источников и их дозиметрических характеристик.

Материал и методы

Каркас источника для брахитерапии был изготовлен из титанового сплава BT_{1-0} с помощью принтера селективного лазерного спекания MeltMaster-250 M. Это установка аддитивного селективного лазерного сплавления для выращивания из металлических порошков деталей сложных форм, которые невозможно изготовить с использованием традиционных технологий. Внешний вид источника показан на рис. 3. Геометрические размеры источника $4 \times 4 \times 7$ мм, масса 174 мг. Химический состав титанового сплава BT_{1-0} приведен в табл. 1.

Основной компонент сплава – титан. Природный титан является смесью пяти стабильных изотопов: ^{46}Ti (7,95 %), ^{47}Ti (7,75 %), ^{48}Ti (73,45 %), ^{49}Ti (5,51 %), ^{50}Ti (5,34 %). Облучение каркаса источника из титанового сплава проведено в нейтронном потоке исследовательского реактора ИР-8. Реактор ИР-8 является водо-водяным реактором бассейнового типа, имеет 12 горизонтальных экспериментальных каналов (ГЭК), на которых



Рис. 3. Внешний вид каркаса источника для брахитерапии
Fig. 3. External view of the implant of a brachytherapy source

Таблица 1

Химический состав титанового сплава BT_{1-0}
Chemical composition of titanium alloy ERT_{1-0}

Хим. элемент	Содержание, %
Титан	99,24–99,7
Железо	до 0,25
Кислород	до 0,2
Углерод	до 0,07
Кремний	до 0,1
Азот	до 0,04
Водород	0,01
Другие примеси (хром и т.д.)	0,3

есть возможность наработки радионуклидов медицинского назначения.

Особенности компоновки активной зоны реактора и биологической защиты обеспечивают наилучшие для реакторов такого класса параметры нейтронного потока как в активной зоне, так и в отражателе, а также на выходе из горизонтальных каналов (табл. 2).

Таблица 2

Технические характеристики реактора ИР-8
Technical specifications of the IR-8 reactor

Максимальная мощность	8,0 МВт
Объем активной зоны	47, 4 л
Максимальная плотность потока нейтронов Тепловых:	
– в активной зоне	$1,5 \cdot 10^{14}$ н/см²·с
– в сменных бериллиевых блоках отражателя	$2,3 \cdot 10^{14}$ н/см²·с
– на выходе из горизонтальных каналов	$1 \cdot 10^{10}$ н/см²·с
Быстрых (> 3МэВ):	
– в активной зоне	$5,7 \cdot 10^{13}$ н/см²·с
– в сменных бериллиевых блоках отражателя	$1,8 \cdot 10^{13}$ н/см²·с

Облучение каркаса источника проводилось в течение трех суток в горизонтальном экспериментальном канале ГЭК-12 реактора ИР-8: криволинейный канал с внутренним диаметром 150 мм [8]. Мощность реактора 4,95 МВт. Оценка нейтронного потока была сделана по методике, описанной в работе [9]. Плотность потока нейтронов в точке облучения составила $3 \cdot 10^{12}$ н/(см²·с).

На рис. 4. показана конструкция ампульного устройства (АУ), изготовленного из алюминиевого сплава марки 5АК1, для размещения каркаса источника в канале реактора.

Измерения спектра гамма-квантов облученного каркаса источника выполнены на спектрометре фирмы ORTEC с кристаллом из сверхчистого германия объемом ~100 см³. Источник располагался на высоте 42 см от тор-



Рис. 4. Ампульное устройство для размещения источника в канале реактора

Fig. 4. Ampoule device for positioning the source in the reactor channel

ца детектора. Энергетическое разрешение спектрометра для линии ^{60}Co 1,33 МэВ – 1,66 кэВ, а для линии ^{57}Co 122 кэВ – 0,629 кэВ. Калибровка эффективности регистрации гамма-квантов спектрометром выполнена с помощью образцовых источников.

Дозовые характеристики каркаса источника измеряли с помощью дозиметра-радиометра ДРБП-03, предназначенного для измерений мощности амбиентного эквивалента дозы фотонного излучения, плотности потока α - и β -излучений в лабораторных условиях.

Результаты и обсуждение

При облучении титана в поле нейтронов будут протекать следующие реакции: реакция радиационного захвата (n, γ), реакции на быстрых нейтронах с выходом заряженных частиц (n, p) и (n, α). В табл. 3 приведены сечения реакций (n, γ) на изотопах титана для быстрых нейтронов.

Таблица 3

Сечение реакции радиационного захвата на изотопах титана для тепловых нейтронов
The cross section of the reaction for the radiation capture of titanium isotopes for thermal neutrons

Реакция	Сечение, бпрн
$^{46}\text{Ti} (n, g) ^{47}\text{Ti}$	$0,59 \pm 0,2$
$^{47}\text{Ti} (n, g) ^{48}\text{Ti}$	$1,7 \pm 0,3$
$^{48}\text{Ti} (n, g) ^{49}\text{Ti}$	$7,84 \pm 0,25$
$^{49}\text{Ti} (n, g) ^{50}\text{Ti}$	$2,2 \pm 0,3$
$^{50}\text{Ti} (n, g) ^{51}\text{Ti}$	$0,179 \pm 0,03$

В результате радиационного захвата образуется только один радионуклид – ^{51}Ti с периодом полураспада $T_{1/2} = 5,8$ мин и γ -излучением с энергией $E_\gamma = 0,319$ МэВ (95,4 %); 0,605 (1,4 %) и 0,928 (4,6 %). Поскольку ^{51}Ti – короткоживущий радионуклид, рассматривать его для практического применения при брахитерапии нецелесообразно. Характеристики пороговых реакций (n, p) и (n, α) приведены в табл. 4.

В результате (n, α)-реакции на ядрах титана образуются стабильные изотопы кальция – ^{43}Ca , ^{43}Ca и ^{46}Ca . Поскольку сечения реакций с выходом радионуклидов ^{45}Ca и ^{47}Ca значительно ниже, чем реакций (n, p) с выходом скандия, то в дальнейшем как потенциальный кандидат для брахитерапии реакция (n, α) на ядрах титана не рассматривается.

Таблица 4

Сечения пороговых реакций на изотопах титана, вызываемых быстрыми нейтронами
The section concerning threshold reactions in titanium isotopes caused by fast neutrons

Нуклид	Ядерная реакция	Остаточное ядро	$T_{1/2}$	Сечение реакции, усредненное по спектру деления ^{235}U , мбпрн
^{46}Ti	(n, p) (n, α)	^{46}Sc ^{43}Ca	83,8 сут Стаб.	$12,5 \pm 0,9$ 0,29
^{47}Ti	(n, p) (n, α)	^{47}Sc ^{44}Ca	3,4 сут Стаб.	$19,0 \pm 1,4$ 1,4
^{48}Ti	(n, p) (n, α)	^{48}Sc ^{45}Ca	43,8 ч 163 сут	$0,300 \pm 0,018$ $0,013 \pm 0,006$
^{49}Ti	(n, p) (n, α)	^{49}Sc ^{46}Ca	57,4 мин Стаб.	0,47 0,033
^{50}Ti	(n, p) (n, α)	^{50}Sc ^{47}Ca	1,71 мин 4,55 сут	0,0085 $(4,6 \pm 2,3) \times 10^{-4}$

Наибольший практический интерес с точки зрения практического использования для брахитерапии представляют (n, p)-реакции с выходом ^{46}Sc и ^{47}Sc , поскольку эти радионуклиды имеют удобный период полураспада и сечения этих реакций, усредненные по спектру деления, максимальные для всех изотопов титана. Аппаратурные спектры гамма-излучения титанового каркаса источника для БТ приведены на рис. 5.

Как видно из представленных спектров, в результате облучения титана в основном нарабатываются радионуклиды скандия ^{46}Sc , ^{47}Sc и ^{48}Sc . На рис. 6. приведены графики сечений реакций $^{46}\text{Ti}(n, p)^{46}\text{Sc}$, $^{47}\text{Ti}(n, p)^{47}\text{Sc}$ и $^{48}\text{Ti}(n, p)^{48}\text{Sc}$ [10].

Значения активности ^{46}Sc , ^{47}Sc и ^{48}Sc , приведенные к моменту окончания облучения каркаса источника, приведены в табл. 5. Кроме радионуклидов скандия в составе облученного образца каркаса источника зарегистрированы примесные элементы: ^{51}Cr , ^{76}As , ^{187}W .

Дозовые характеристики каркаса источника измеряли дозиметром-радиометром ДРБП-03. При проведении измерений источник был помещен в полипропиленовую пробирку объемом 5 мл и располагался на расстоянии 1 см от датчика дозиметра. Фон в помещении составил $\sim 0,2$ мкЗв/ч. В табл. 6 приведены результаты измерения мощности дозы в зависимости от времени выдержки после облучения.

Снижение эквивалентной дозы источника связано с распадом ^{47}Sc ($T_{1/2} = 3,4$ сут) и ^{48}Sc ($T_{1/2} = 43,8$ ч). На рис. 7 показал участок гамма-спектра источника в диапазоне энергий 0–200 кэВ после 1 мес выдержки модели аппликатора, на рис. 8 – зависимость мощности дозы модели аппликатора от времени, прошедшего после облучения каркаса.

Из представленных данных видно, что «долгоживущая» составляющая дозы у нашего каркаса определяется радионуклидом ^{46}Sc . Спектр гамма-квантов ^{46}Sc через 1 мес после облучения модели аппликатора показан на рис. 9.

В табл. 7 приведена активность радионуклидов ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , приведенные к моменту окончания облучения.

Дополнительно были выполнены измерения спектра гамма-квантов каркаса источника после длительной выдержки, через 2 мес (65 дней) после окончания облучения. Источник располагался на высоте 13,5 см от торца детектора. Спектр гамма-квантов источника показан на рис. 10. Кроме фоновых линий ^{51}Cr в спектре присутствует только линии ^{46}Sc ($T_{1/2} = 83,8$ сут). На рис. 11 более детально показан участок спектра гамма-квантов радионуклида ^{51}Cr в диапазоне энергий (200–400) кэВ.

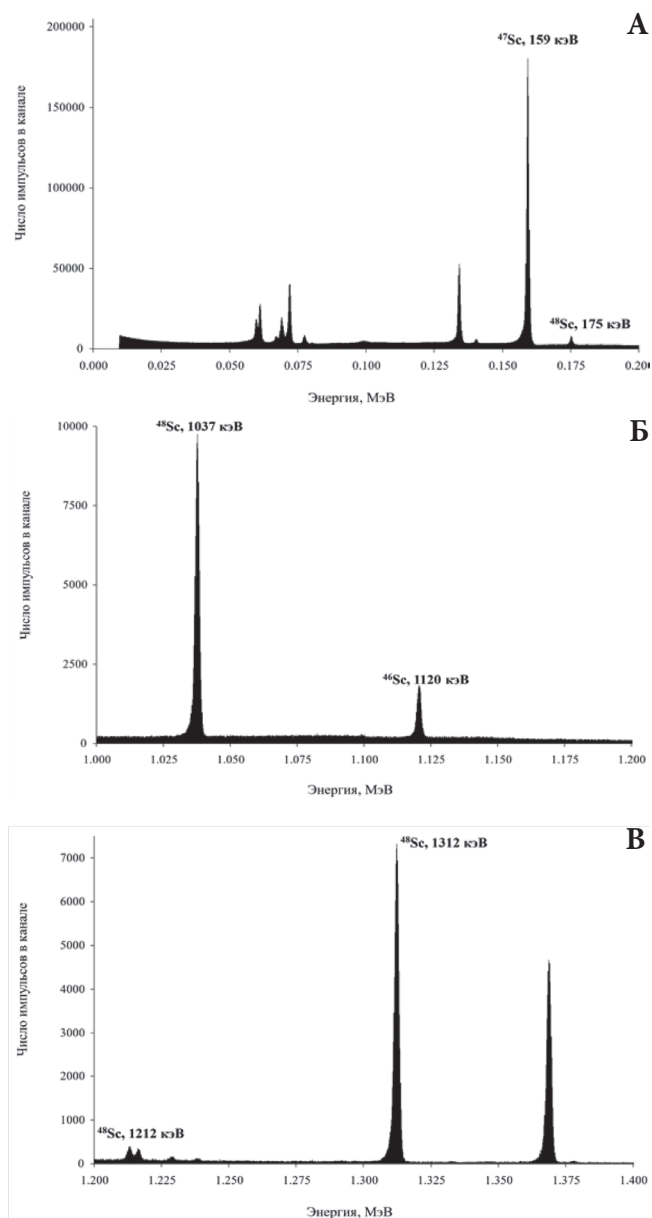


Рис. 5. Аппаратурные спектры гамма-излучения каркаса источника в различных энергетических интервалах:

(А) 0–200 кэВ, (Б) 1000–1200 кэВ, (В) 1200–1400 кэВ

Fig. 5. Experimental spectra of gamma radiation from the source mock-up in various energy intervals: (A) 0–200 keV, (Б) 1000–1200 keV, (В) 1200–1400 keV

Таблица 5

Активность радионуклидов ^{46}Sc , ^{47}Sc и ^{48}Sc
Radioactivity of radionuclides ^{46}Sc , ^{47}Sc and ^{48}Sc

Радионуклид	E_γ	Активность на момент окончания облучения, кБк
Sc-46	889,3	13,0
Sc-46	1 120,6	15,5
Sc-47	159,4	435,4
Sc-48	175,4	144,0
Sc-48	983,5	127,1
Sc-48	1 037,5	126,5
Sc-48	1 312,1	137,2

Присутствие в спектре линии ^{51}Cr объясняется наличием в составе примесных элементов сплава ВТ₁₋₀ хрома. Этот радионуклид образуется в результате реакции радиационного захвата $^{50}\text{Cr}(n, \gamma)^{51}\text{Cr}$. Кроме того, возможен еще один канал образования ^{51}Cr – пороговая ре-

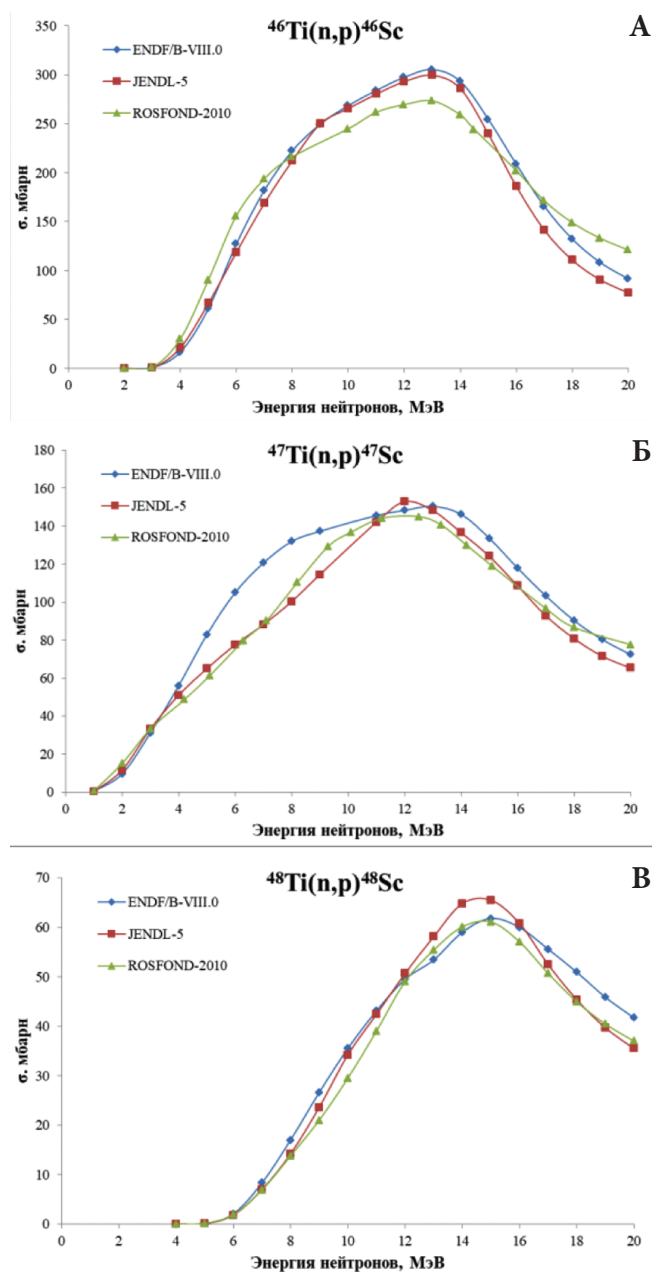


Рис. 6. Сечения реакций с выходом заряженных частиц (А) $^{46}\text{Ti}(n, p)^{46}\text{Sc}$; (Б) $^{47}\text{Ti}(n, p)^{47}\text{Sc}$; (В) $^{48}\text{Ti}(n, p)^{48}\text{Sc}$

Fig. 6. Cross sections of reactions with the emission of charged particles (A) $^{46}\text{Ti}(n, p)^{46}\text{Sc}$; (Б) $^{47}\text{Ti}(n, p)^{47}\text{Sc}$; (В) $^{48}\text{Ti}(n, p)^{48}\text{Sc}$

Таблица 6

Мощность дозы γ -излучения от каркаса источника для брахитерапии
Source rate dose for brachytherapy source

Время, прошедшее с момента окончания облучения, ч	Мощность амбиентного эквивалента дозы, мкЗв/ч
100	31,36
120	21,13
197	10,24
221	8,05
243	7,30
268	6,10
291	5,60
358	5,16
410	4,29
530	4,31
599	4,48
694	4,23

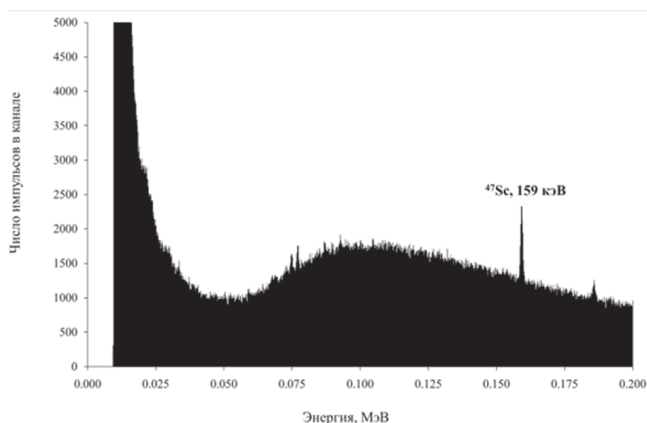


Рис. 7. Спектр гамма-квантов каркаса источника после 1 мес выдержки

Fig. 7. Gamma-ray spectrum of the source implant after 1 month of aging

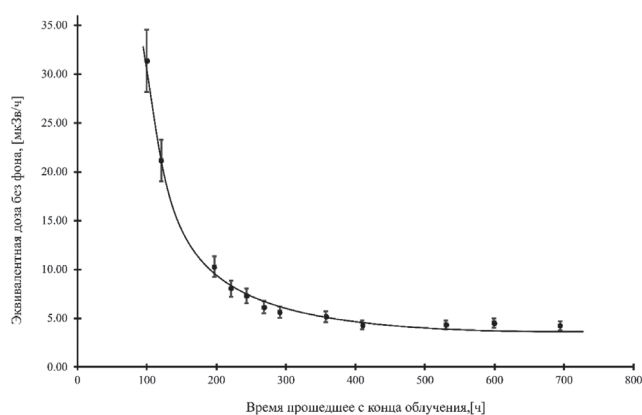


Рис. 8. Временная зависимость мощности дозы γ -излучения от каркаса источника

Fig. 8. Temporal dependence of the dose rate of the source implant

Таблица 7

Активность радионуклидов ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , приведенная к моменту окончания облучения
Activity of radionuclides ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , referred to the end of irradiation

Элемент	E_γ , эВ	Дата начала измерения	Активность на конец облучения, Бк
Sc-46	889 277	7.3.23 15:22	12 722
Sc-46	889 277	7.7.23 13:10	13 959
Sc-46	889 277	8.1.23 12:03	13 753
Sc-46	1 120 545	7.3.23 15:22	14 222
Sc-46	1 120 545	7.7.23 13:10	15 332
Sc-46	1 120 545	8.1.23 12:03	15 277
Sc-47	159 381	8.1.23 12:03	513 319
Sc-47	159 381	7.3.23 15:22	494 056
Sc-47	159 381	7.7.23 13:10	506 058
Sc-48	175 361	7.3.23 15:22	158 718
Sc-48	175 361	7.7.23 13:10	159 595
Sc-48	983 526	7.3.23 15:22	120 275
Sc-48	983 526	7.7.23 13:10	128 111
Sc-48	1 037 522	7.3.23 15:22	126 397
Sc-48	1 037 522	7.7.23 13:10	132 276
Sc-48	1 312 120	7.3.23 15:22	139 722
Sc-48	1 312 120	7.7.23 13:10	140 728

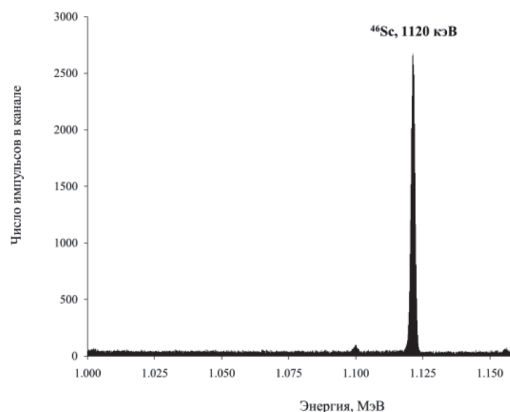
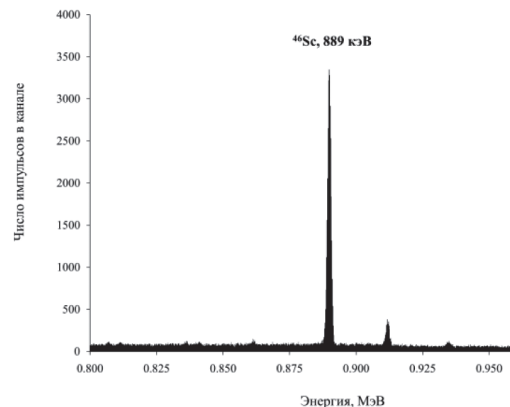


Рис. 9. Спектр гамма-квантов ^{46}Sc

Fig. 9. Gamma-ray spectrum of the ^{46}Sc

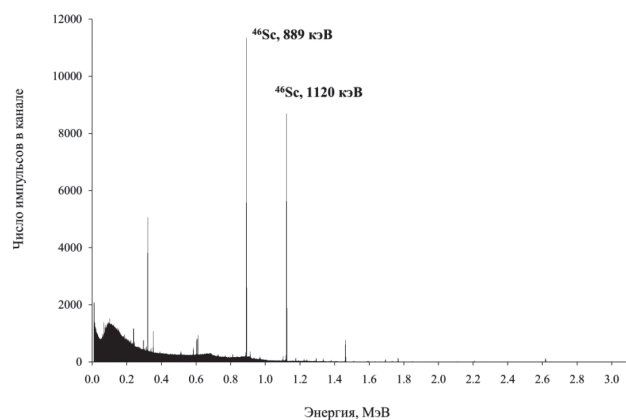


Рис. 10. Спектр гамма-квантов ^{46}Sc после выдержки 2 мес

Fig. 10. The gamma-ray spectrum of ^{46}Sc after 2 months of aging

акция $^{54}\text{Fe}(n, \alpha)^{51}\text{Cr}$ на примеси железа в составе сплава ВТ-10 (рис. 12) [10].

Мощность дозы от каркаса источника через 65 сут выдержки составила 3,72 мкЗв/ч. При проведении измерений источник был помещен в полипропиленовую пробирку объемом 5 мл и располагался на расстоянии 1 см от датчика дозиметра. Фон в помещении составил ~0,2 мкЗв/ч.

Как следует из представленных данных, в полученном нами экспериментальном 3D-каркасе источника наибольшую активность среди радионуклидов имеет ^{47}Sc . В литературе ^{47}Sc рассматривается как многообещающий кандидат для брахитерапии. Он обладает привлекательными ядерно-физическими свойствами, поскольку является β -излучателем, распадающимся до основного состояния (27 %) ^{47}Ti ($E_{\beta\text{max}} = 600$ кэВ) и до

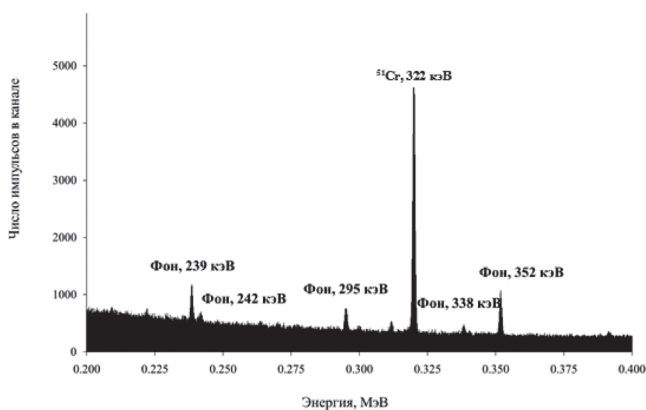


Рис. 11. Спектр гамма-квантов ^{51}Cr после выдержки 2 мес
Fig. 11. The gamma-ray spectrum of ^{51}Cr after 2 months of aging

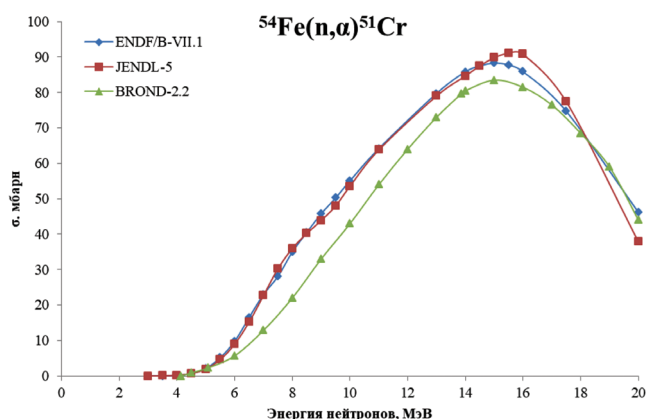


Рис. 12. Сечение пороговой реакции $^{54}\text{Fe}(n, \alpha)^{51}\text{Cr}$
Fig. 12. Cross-section of the threshold reaction $^{54}\text{Fe}(n, \alpha)^{51}\text{Cr}$

возбужденного состояния ^{47}Ti ($E_{\beta_{\text{max}}} = 439$ кэВ) с периодом полураспада 3,4 сут [11]. ^{47}Sc имеет γ -излучение с энергией 159 кэВ (68 %), которое оптимально для визуализации.

За последние два десятилетия внедряются в клиническую практику радионуклиды для диагностической радионуклидной визуализации и терапии, так называемые тераностические пары. Наиболее изученными в настоящее время являются соединения на основе ^{68}Ga в качестве диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов, и к ним подбираются терапевтические аналоги на основе бета-излучателей, таких как ^{177}Lu и ^{90}Y . Радионуклиды скандия идеально вписываются в концепцию тераностической пары: ^{43}Sc или ^{44}Sc могут применяться в качестве диагностических позитронных излучателей, а ^{47}Sc – терапевтический бета-излучатель. Кроме того, у ^{47}Sc присутствует низкоэнергетический гамма-спектр, что позволяет проводить ОФЭКТ/КТ или планарную сцинтиграфию, и получать картину распределения препарата в организме [12, 13]. Радионуклиды скандия в последнее время вызвали значительный интерес, считается что они способны заменить пару ^{68}Ga – ^{177}Lu . В частности, ^{47}Sc хорошо совместим с макроциклическими молекулами, применяющимися при производстве РФИ на основе ^{68}Ga и ^{177}Lu . Терапевтический потенциал ^{47}Sc постоянно изучается, однако в связи с несколькими альтернативными технологическими схемами (возможно циклотронное производство, при помощи ядерного реактора или линейного ускорителя электронов) в настоящее время пока не создан унифицированный протокол контроля качества получаемого радионуклида [14, 15].

цированный протокол контроля качества получаемого радионуклида [14, 15].

Другие радионуклиды скандия – ^{46}Sc и ^{48}Sc – имеют достаточно жесткое гамма-излучение и могут представлять определенную проблему при формировании дозовой нагрузки для пациента при использовании источника для брахитерапии на основе титана природного изотопного состава [16]. Устранить эту проблему или значительно снизить можно за счет использования в составе источника обогащенного изотопа титана ^{47}Ti . Этот изотоп вполне доступен на коммерческой основе. Комбинат «Электрохимприбор» поставляет титан-47 с обогащением более 95 %. Таким образом, изготовление источника для брахитерапии из обогащенного титана позволит обеспечить количества ^{47}Sc , достаточные для терапии, обеспечение радиохимической чистоты источника сможет минимизировать дозовые нагрузки при проведении брахитерапии.

Производство имплантатов с использованием аддитивных технологий имеет несколько преимуществ по сравнению с традиционными методами изготовления:

- аддитивное производство позволяет создавать более сложные формы и структуры, которые трудно или невозможно изготовить традиционными методами, что дает возможность создавать более точные и индивидуальные имплантаты, адаптированные к конкретным потребностям пациента.
- аддитивное производство может обеспечивать высокую точность и качество изготовления имплантатов, что уменьшает вероятность ошибок и повышает успех операции. Кроме того, имеется возможность создавать имплантаты с использованием более прочных материалов, таких как титановые сплавы, что способствует улучшению их долговечности и стойкости к нагрузкам.

Титановые сплавы имеют уникальные свойства. Коррозионная стойкость, легкость, прочность, биосовместимость, возможность формования делают титановые сплавы идеальным материалом для использования в медицине, особенно для создания имплантатов, которые должны быть легкими, прочными и долговечными.

Одно из главных преимуществ аддитивного производства – это возможность создания индивидуальных имплантатов для каждого пациента. Пациент может получить имплантат, который идеально подходит его анатомическим особенностям, что обеспечивает лучшую поддержку и долговечность имплантата. Кроме того, аддитивное производство обеспечивает высокую точность изготовления имплантатов, что значительно снижает вероятность ошибок в процессе операции.

Заключение

В представленном исследовании были разработаны экспериментальные модели аппликаторов, которые изготавливаются из материала, обладающего биосовместимостью и биоинертностью медицинских титановых сплавов, активированных в нейтронном потоке реактора. Технология 3D-печати обеспечивает изготовление индивидуального аппликатора необходимого размера, и доставку в область опухоли источников произвольной формы для персонализированной терапии онкологических заболеваний. Имплантаты, более адаптированные к анатомии и точной геометрии опухоли каждого пациента, могут повысить точность лечения, позволяя лучше адаптировать профили доз к контурам раковых тканей. Кроме того, персонализированные источники могут быть использованы для кратковременного или продолжительного воздействия в области объемных поражений и

полостей, возникающих, в том числе, после хирургического удаления новообразований малого таза, головы и шеи, в целях облучения dormantных опухолевых клеток и, тем самым, профилактики местных и системных рецидивов заболевания.

Приведены результаты разработки технологии изготовления и использования источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке исследовательского ядерного реактора. С помощью метода 3D-печати изготовлены образцы источников из сплава ВТ₁₋₀. Приведены результаты измерения состава излуче-

ния источников и их дозиметрические характеристики. Показано, что в облученном каркасе источника наибольшую активность имеет радионуклид скандия ⁴⁷Sc. Терапевтический потенциал ⁴⁷Sc крайне перспективен, также данный изотоп хорошо совместим с макроциклическими молекулами, применяющимися при производстве РФЛП на основе ⁶⁸Ga и ¹⁷⁷Lu, что делает возможным внедрение ⁴⁷Sc в реальную клиническую практику радионуклидной терапии. Таким образом, описанная методика позволяет получать индивидуальные 3D-модели аппликаторов или имплантов, а также нарабатывать активности препарата, достаточные для терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Berger D., Van Dyk S., Beaulieu L., Major T., Kron T. Modern Tools for Modern Brachytherapy. Clin. Oncol. (R Coll Radiol). 2023;35;8:e453-e468.
- Белоусов А.В., Лыкова Е.Н. Введение в брахитерапию: Учебное пособие. М., 2019. [Belousov A.V., Lykova E.N. Introduction to Brachytherapy. Textbook. Moscow Publ., 2019 (In Russ.).]
- Chargari C., Deutsch E., Blanchard P., Gouy S., Martelli H., Guerin F., Dumas I., Bossi A., Morice P., Viswanathan A.N., et al. Brachytherapy: An Overview for Clinicians. CA Cancer J. Clin. 2019;69;5:386-401.
- Hannoun-Levi J.M. Brachytherapy for Prostate Cancer: Present and Future. Cancer Radiother. 2017;21;6-7:469-72.
- Коллеров М.Ю., Спектор В.С., Мамонов А.М., Скворцова С.В., Гусев Д.В., Гуртовая Г.В. Проблемы и перспективы применения титановых сплавов в медицине // Титан. Научно-технический журнал. 2015. № 2. С. 42-53. Kollerov M.U., Spektor V.S., Mamonov A.M., Skvortsova S.V., Gusev D.V., Gurtovaya G.V. Problems and Prospects of Using Titanium Alloys in Medicine. Journal Titanium. 2015;2:42-53 (In Russ.).
- Liang Y., Wang Z., Zhang H., Gao Z., Zhao J., Sui A., Liu Z., Wang J. Three-Dimensional-Printed Individual Template-Guided ¹²⁵I Seed Implantation for the Cervical Lymph Node Metastasis: A Dosimetric and Security Study. J Cancer Res. Ther. 2018;14;1:30-35.
- Kang W., Zhang H., Liang Y., Chen E., Zhao J., Gao Z., Wang J. Comparison of Three-Dimensional-Printed Template-Guided and Traditional Implantation of ¹²⁵I Seeds for Gynecological Tumors: A Dosimetric and Efficacy Study. J. Cancer Res. Ther. 2021;17;3:688-94.
- Рязанцев Е.П., Насонов В.А., Егоренков П.М., Яковлев В.В., Яшин А.Ф., Кузнецов И.А., Рожнов В.Н. Современное состояние и перспективы использования реактора ИР-8 РНЦ «КИ» // Материалы международной научно-технической конференции «Исследовательские реакторы в XXI веке». Москва, ГУП НИКИЭТ, 20-23 июня 2006. М. 2006. Ryazantsev E.P., Nasonov V.A., Egorenkov P.M., Yakovlev V.V., Yashin A.F., Kuznetsov I.A., Rozhnov V.N. Current State and Prospects of Using the IR-8 Reactor of the RNC «KI». Proceedings of the International Scientific and Technical Conference Research reactors in the 21st century. Moscow, GUP NIKIET, June 20-23, 2006. Moscow Publ., 2006 (In Russ.).
- Strepetov A.N., Panin Y.N., Parshin P.P. Monochromatic Neutron Flux at Experimental Facilities of the IR-8 Reactor. Physics of Atomic Nuclei. 2022;85;8:1294-1298.
- Evaluated Nuclear Data File (ENDF). 2023. URL: <https://www-nds.iaea.org/exfor/endl.htm>.
- Loveless C.S., Blanco J.R., Diehl G.L., 3rd, Elbahrawi R.T., Carzaniga T.S., Braccini S., Lapi S.E. Cyclotron Production and Separation of Scandium Radionuclides from Natural Titanium Metal and Titanium Dioxide Targets. J Nucl Med. 2021;62;1:131-6.
- Kilian K., Pyrzynska K. Scandium Radioisotopes-Toward New Targets and Imaging Modalities. Molecules. 2023;28;22.
- Meier J.P., Zhang H.J., Freifelder R., Bhuiyan M., Selman P., Mendez M., Kankanamalage P.H.A., Brossard T., Pusateri A., Tsai H.M., et al. Accelerator-Based Production of Scandium Radioisotopes for Applications in Prostate Cancer: Toward Building a Pipeline for Rapid Development of Novel Theranostics. Molecules. 2023;28;16.
- Mikolajczak R., Huclier-Markai S., Alliot C., Haddad F., Szikra D., Forgacs V., Garnuszek P. Production of Scandium Radionuclides for Theranostic Applications: Towards Standardization of Quality Requirements. EJNMMI Radiopharm Chem. 2021;6;1:19.
- Jalilian A.R., Engle J.W., Osso J.A. Cyclotron Production of Non-conventional Theranostic Radionuclides and Radiopharmaceuticals. Curr. Radiopharm. 2021;14;4:304-5.
- Dellepiane G., Casolaro P., Mateu I., Scamporrì P., Voeten N., Braccini S. ⁴⁷Sc and ⁴⁶Sc Cross-Section Measurement for an Optimized ⁴⁷Sc Production with an 18 MeV Medical PET Cyclotron. Appl Radiat Isot. 2022;189:110428.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

И.Б. Ушаков

**РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Ю.А. КЛАССОВСКОГО
«ДЕЙСТВИЕ ВНЕШНЕГО И ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ
ФОРМИРОВАНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ СЛЕДОВ ЯДЕРНЫХ ВЗРЫВОВ. ВОПРОСЫ
ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА»**

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

Контактное лицо: Игорь Борисович Ушаков, e-mail: iushakov@fmbcfmba.ru

Памяти наших учителей и основоположников актуальных областей радиобиологии, изучавших последствия и разрабатывавших защиту от сочетанного воздействия внешнего облучения и радионуклидов на организм

Материал, включенный в оформленную и изданную посмертно монографию Юрия Александровича Классовского, обращен к специалистам по радиобиологии и медицинской радиологии. Он представляет собой уникальные данные, которые на момент их получения следует характеризовать как проспективные по методическому подходу, научной новизне и содержательному авторскому обобщению, а в современных условиях времени – как невоспроизводимые и сохраняющие актуальность при решении проблем общечеловеческой ценности. Причина этого заключается в оригинальном методическом подходе автора и интерпретации им полученных данных.

В опубликованном труде выдержаны план, характер, форма и полнота изложения данных, заявленных автором как должные с позиций врачебного воззрения на сложную проблему. В разделах и приложениях, где представлен непосредственный фактический материал, обобщающий его анализ проведен с сохранением описательных особенностей каждого отдельного индивидуального случая. Тем самым возможным научным последователям автора оставлена возможность дальнейшей содержательной работы с включенными в монографию неповторимыми фактическими данными.

К включенным в монографию материалам, претендующим на приоритетность, имеют основания быть отнесенными следующие установленные, развиваемые или систематизированные автором методические подходы и научные положения.

Во-первых, это – вычленение и настойчивое убедительное проведение в науку понятия «сочетанные радиационные поражения» с описанием и систематизацией присущих ему клинических и патогенетических особенностей. В результате само понятие, классификационный термин и позиция автора в совокупности с выводами других исследователей закрепились в медицинской радиологии как хрестоматийные.

Во-вторых, это – методологическая демонстративность, с которой автор, развивая концепцию критического органа, детализировал и довел её до концепции критической ткани критического органа. Первые публикации автора с материалами гистоавтордиографических исследований по этой теме датируются шестидесятью годами прошлого века и относятся к детерминированным эффектам сочетанных радиационных поражений. Сейчас эта позиция международным научным сообществом признана определяющей в отношении blastomogenic действия ионизирующих излучений. Собственные данные автора по blastomogenic действию в рамках развиваемой концепции представлены в монографии с протокольными подробностями.

Наконец, в-третьих, – сформулированное автором и подтвержденное включенными в монографию материалами фактологическое положение об опережающем появлении опухолей в тканях органов эндокринной системы при последующем развитии множественных опухолей других органов с попыткой патогенетического объяснения происходящего.

Материал, полученный автором и включенный в рецензируемую монографию, был подготовлен, но не защищался как диссертация. Тем не менее, ссылки на него как на законченный научный труд многократно приводились авторитетными специалистами в качестве доказательной базы для официальных совещательных актов при вынесении решений по вопросам государственного уровня.

Проблема оценки эффектов, механизмов поражения и отдаленных последствий сочетанного воздействия внешнего облучения и внутреннего облучения органов и тканей от инкорпорированных в них радионуклидов, особенно острая для условий формирования радиоактивного следа, появилась сразу с началом проведения испытательных ядерных взрывов и до сих пор остается актуальной. Актуальность проблемы значительно возрастает в связи с осуществляемым Российской Федерацией противодействием тенденциям «сползания» миропорядка к более легкому отношению к угрозам, связанным с испытанием, применением ядерного оружия, намеренным разрушением ядерно-опасных объектов с антинравственной целью загрязнения среды обитания и окружающей среды продуктами ядерного деления. Объективный прогноз медицинских и экологических последствий для проживающего на прилегающих территориях населения при указанных угрозах необходим для минимизации ущерба экономике страны и поддержания её обороноспособности. Поэтому издание рецензируемой монографии Ю.А. Классовского, посвященной этиопатогенетическому исследованию пострadiационных последствий для организма при сочетании общего внешнего облучения с внутренним облучением отдельных критических органов и тканей, является своевременным и актуальным.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению путей и механизмов дозоформирования в различных органах облученного организма, интегральная оценка эквивалентных уровней сочетанного лучевого воздействия до настоящего времени является предметом научных дискуссий радиобиологов, биофизиков и гигиенистов. Например, гармонизация отечественных и зарубежных нормативов рационального ограничения такого воздействия на человека требует углубленного анализа, корректного обобщения и экстраполяции совокупности теоретических и экспериментальных данных, полученных как в модельных лабораторных, так и натуральных опытах на лабораторных

животных различных биологических видов. Однако объективные данные медико-радиобиологических исследований для убедительного заключения о последствиях неблагоприятного воздействия ионизирующего излучения при различных сочетаниях воздействий внешнего и внутреннего источников облучения в специальной литературе были крайне немногочисленны, не систематизированы и зачастую противоречивы.

Результаты многолетнего исследования пожизненных последствий в их связи с клинко-морфологической выраженностью ближайших эффектов действия внешнего облучения и поступивших в организм (подопытных животных) радиоактивных продуктов в натурных испытаниях на Семипалатинском полигоне, представленные в избранной автором постановке, являются уникальными и в доступной литературе по объективным причинам до настоящего времени широко не освещались. Это позволяет с уверенностью констатировать несомненную и непреходящую ценность полученных автором данных многоплановых экспериментов с оценкой функционально-морфологической значимости основных патологоанатомических изменений в патогенезе сочетанных радиационных поражений и пожизненных последствий таких патологических состояний биообъектов.

Описательную ценность монографии придает не только скрупулезное представление количественных характеристик клинко-гематологических, физиологических, биохимических, иммунологических и патологоанатомических показателей. Автор представил также богатейший атлас зарегистрированных визуально и с помощью световой микроскопии, а также гисторадиографии патологических изменений в органах внутренней секреции, репродуктивной, кровеносной, выделительной систем, желудочно-кишечного тракта и др. у подопытных облученных животных. Используются модели натурального и имитационного вариантов сочетанного радиационного воздействия. Эти поистине неповторимые и яркие иллюстративные материалы трудно переоценить для нынешних и будущих исследователей в области радиационной биологии и медицины.

Несмотря на солидный почти полувековой период с момента завершения Ю.А. Классовским своего квалификационного труда, эта монография не только не утратила своей актуальности, но и должна быть предметом заслуженной гордости в среде российских специалистов в области медицинской радиологии, радиационной биологии, гигиены и военной медицины. В материалах исследований автор подчеркивает, что ведущий вклад в канцерогенез при сублетальных дозах воздействия вносит внутреннее облучение инкорпорированными радионуклидами. При этом особенностями эффектов, являющихся последствиями сочетанных радиационных поражений, в таких условиях оказались относительно короткий период развития опухолей и более злокачественное их течение. Танатогенез как исход воздействия излучения на биообъекты в супралетальных дозах, наоборот, ранжирован как обладающий большей значимостью вклада внешнего облучения. К таким важным выводам Ю.А. Классовский приходит с пониманием их научного, но также и прагматического значения. Это дополняет приоритет авторской позиции и вклад научных положений изданной монографии в развитие теории, методологии и практики исследований этиологии и патогенеза радиационно-индуцированных острых, отсроченных и отдаленных последствий сочетанного воздействия ионизирующего излучения.

Следует отметить неповторимый стиль изложения материалов в рецензируемой монографии, отражающий её специфическую направленность и многоплановость интересов автора. Попытка широкого всестороннего охвата самостоятельных направлений исследования от патогенетически обоснованных требований к тканевой дозиметрии до демонстративных примеров распределения доз и его значения в патогенезе радиационных поражений, являясь несомненным преимуществом работы, таила в себе и вытекающие из этих преимуществ ограничения. Заявленный автором врачебный подход создал подчиненную ему структурированность работы по разделам патологической анатомии и патогенезу сочетанных радиационных поражений. Автор не выдвигал целей, требующих многопараметрического статистического анализа в эпидемиологических понятиях, понимая ограниченность выборки подопытных животных из-за вариативности условий, подчиненных приоритетным целям планирования натурных опытов. В этих условиях автор нашел свое решение, сделав акцент на описании феноменологии процессов проявления различных форм радиационного поражения у животных и именно с этим связал оценки отдаленных пожизненно предопределенных последствий острых сочетанных облучений. Впрочем, указанное обстоятельство ни в коей мере не умаляет несомненных достоинств монографии. По стилю изложения материалов труд Ю.А. Классовского приближается к классическим работам. Логика, конкретность и связность представления результатов во всех пяти разделах монографии, достоверность заключений и обоснованность выводов не вызывает сомнений.

Можно лишь сожалеть о том, что представленная работа Ю.А. Классовского как итог самоотверженного труда, как исследовательский и человеческий подвиг ученого была востребована научным сообществом уже давно, а вышла в свет только сейчас. Поднятая в монографии проблематика объективизации последствий сочетанного радиационного воздействия будет еще долго востребована широким кругом профильных исследователей. Кроме того, книга будет полезна студентам и молодым специалистам, интересующимся радиационной биологией и медициной, а также всем, кто стремится включить в свой научный кругозор достижения в области этиологии и патогенеза пострadiационных последствий сочетанного воздействия излучения на живой организм. Можно полагать, что при объединении современных возможностей компьютерного моделирования и тщательного глубокого численного анализа представленных уникальных данных реальных натурных опытов, эта монография Ю.А. Классовского еще не раз послужит продуктивным источником для выявления скрытых пока закономерностей. Они могут заключаться в междисциплинарном происхождении особенностей, выявляемых при реконструкции различных вариантов совместного действия внутренних и внешних источников облучения. Вооруженные этим знанием будущие исследователи смогут рационально применить представленные в монографии данные, разрабатывая новые подходы к защите и преодолению последствий такого сложного вида радиационного воздействия.

Поддерживаю содержательность, перспективность дальнейшего научного применения и непреходящую ценность, а также сложившуюся своевременность опубликования материалов, включенных в монографию Ю.А. Классовского.

*Президент Радиобиологического общества РАН
Академик Российской академии наук,
доктор медицинских наук профессор
И. Б. Ушаков*

И.Л. Ефимова

**АНГЕЛИНА КОНСТАНТИНОВНА ГУСКОВА
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

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

Контактное лицо: Ирина Леонидовна Ефимова, e-mail: irina19031@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Ангелина Константиновна Гуськова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, лауреат Ленинской премии, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат премии Зиверта, 50 лет проработала в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Родилась 29 марта 1924 г. в семье врача Константина Васильевича и пианистки Зои Васильевны Гусковых. В 1941 г. поступила в Свердловский государственный медицинский институт на лечебный факультет и успешно окончила его в 1946 г. Ординатуру А.К. Гуськова проходила в клинике нервных болезней и нейрохирургии. После ее окончания Ангелину Константиновну направляют в Челябинск-40 (г. Озёрск), где она начала работать в медицинских учреждениях, обслуживающих эксплуатационный персонал плутониевого комбината № 817. Именно в Озёрске Ангелина Константиновна получила первый опыт по лечению больных с острой и хронической лучевой болезнью. В 1957 г. А.К. Гуськова – старший научный сотрудник Института биофизики в Москве, с 1961 г. заведовала радиологическим отделением Института гигиены труда и профзаболеваний Академии медицинских наук СССР. В 1974 г. вновь вернулась в Институт биофизики Минздрава СССР в качестве руководителя клинического отдела. Под руководством А.К. Гуськовой в клиническом отделе Института биофизики разработаны и внедрены в практику ряд методов диагностики и прогнозирования тяжести лучевых синдромов, а также их лечения. Это позволило коллективу отдела успешно справиться с труднейшей задачей лечения большой группы пострадавших в аварии на ЧАЭС в 1986 г. А.К. Гуськова – автор более 200 публикаций, 11 монографий (в соавторстве) и разделов в монографиях и руководствах (самостоятельных). Наиболее важные из них: «Лучевая болезнь человека» (1971), «Medical Assistance given to personnel of the Chernobyl N.P. after 1986 Accident». (1996). (редактор и соавтор), «Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию радиации» (1986), «Руководство по радиационной медицине» (2001).

Ключевые слова: Гуськова А.К., атомная промышленность, биофизика, лучевая болезнь, неврология, гематология, лейкоз, чернобыльская авария, гигиена труда, клиника, местные лучевые поражения

Для цитирования: Ефимова И.Л. Ангелина Константиновна Гуськова (к 100-летию со дня рождения) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 83–88. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-83-88

I.L. Efimova

**Angelina Konstantinovna Guskova
(for the 100th Anniversary of her Birth)**

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

Contact person: I.L. Efimova, e-mail: irina19031@yandex.ru

RESUME

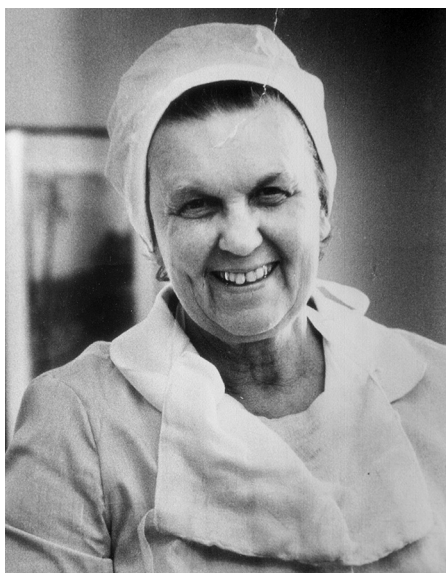
Angelina Konstantinovna Guskova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Laureate of the Lenin Prize, Honoured Scientist of the RSFSR, Laureate of the Sievert Prize, worked for 50 years at the A.I. Burnazyan FMBC.

She was born on 29 March 1924 in the family of doctor Konstantin Vasilievich and pianist Zoya Vasilievna Guskov. In 1941, she entered the Sverdlovsk State Medical Institute, Faculty of Medicine, and successfully graduated in 1946. A.K. Guskova did her residency at the Clinic of Nervous Diseases and Neurosurgery. After her graduation, Angelina Konstantinovna was sent to Chelyabinsk-40 (Ozersk), where she started working in medical institutions serving the operating personnel of Plutonium Combine No. 817. There she gained her first experience in treating patients with acute and chronic radiation sickness. In 1957, A.K. Guskova became a senior researcher at the Institute of Biophysics in Moscow, from 1961 she headed the Radiology Department of the Institute of Occupational Hygiene and Occupational Diseases of the USSR Academy of Medical Sciences. In 1974 she returned to the Institute of Biophysics of the Ministry of Health of the USSR as Head of the Clinical Department. Under the leadership of A.K. Guskova in the Clinical Department of the Institute of Biophysics a number of methods of diagnostics and prediction of severity of radiation syndromes, as well as their treatment were developed and introduced into practice. This allowed the staff of the Department to successfully cope with the most difficult task of treating a large group of victims of the Chernobyl accident in 1986.

A.K. Guskova is the author of more than 200 publications, 11 monographs (co-authored), and sections in monographs and manuals (independent). The most important of them are: «Human Radiation Disease» (1971), «Medical Assistance given to personnel of the Chernobyl N.P., after 1986 Accident». (1996). (editor and co-author), «Guidelines for Organisation of Medical Care for Persons Exposed to Radiation» (1986), «Guidelines for Radiation Medicine» (2001).

Keywords: A.K. Guskova, nuclear industry, biophysics, radiation sickness, neurology, hematology, leukemia, Chernobyl accident, occupational hygiene, clinic, local radiation lesions

For citation: Efimova I.L. Angelina Konstantinovna Guskova (for the 100th Anniversary of her Birth). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):83–88. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-83-88



29 марта 2024 г. исполняется 100 лет Заслуженному деятелю науки РСФСР, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту РАМН, лауреату Ленинской премии Ангелине Константиновне Гусковой. Ангелина Константиновна являлась ведущим учёным в России и за рубежом в области диагностики, клиники и лечения лучевой болезни человека. Ею впервые в мире создана система классификации острой и хронической лучевой болезни, разработаны диагностика и лечение лучевых поражений, заложены основы диспансеризации работающих в атомной отрасли.

А.К. Гускова из династии потомственных врачей Гусковых, чей древний род известен на Урале с первой четверти XIX века. Прадед Максим участвовал в русско-турецкой войне в качестве медбрата в отряде Пермской губернии. Дед, Василий Максимович, служил фронтовым фельдшером на русско-турецкой войне в 1853–1855 гг. В 38 лет умер от тифа, заразившись от пациента. Отец, Константин Васильевич, получив диплом врача в Томском медицинском институте, устроился служить линейным железнодорожным участковым врачом на станции Клюквенная Томской железной дороги. Здесь пересеклись пути доктора Константина Гускова и дочери уральского купца Зои Злоказовой, они поженились. 29 марта 1924 г. у них родилась дочь Ангелина. Константин Васильевич участвовал в I мировой войне, Финской и Великой Отечественной войнах, одним из первых врачей в стране был награжден орденом Ленина.

В 1926 г. семья возвращается на Урал, в Нижний Тагил, где рождается младшая дочь Татьяна. Квартира Гусковых стала центром общественно-культурной жизни тагильской интеллигенции. Здесь собирались врачи, художники, преподаватели, искусствоведы, артисты, музыканты. Высоко ценились вкусы К. Гускова, близкого друга известного на Урале врача Лепешинского. Жена К. Гускова Зоя Васильевна, профессиональная пианистка, играла в кинотеатре, театре кукол, аккомпанировала певцам, приезжавшим в Тагил. В этой дружной семье царил культ знаний. Дочери унаследовали от родителей любовь к науке и творчеству.

Ангелина Гускова отлично училась в школе, в 4–5-х классах вместе с Булатом Окуджавой. «Он выделялся интересом к языку и литературе – вспоминала Ангелина Константиновна, – отец Булата в 1937 г. был репрессирован и расстрелян. Как сын «врага народа», со стороны многих учеников он подвергался насмешкам,

встречал настороженные взгляды учителей, очень переживал и в результате ушёл из школы, а затем уехал из города».

Ангелина Константиновна с горечью вспоминала свой выпускной вечер 15 июня 1941 г. 23-его мальчишек призвали в военкомат. Почти все они погибли уже в 1941-м. Из них выжил только один Карл Тюриков. Он симпатизировал Ангелине и с фронта часто писал ей письма. Воевал на Волховском фронте. После ранения приехал в Нижний Тагил. В октябре 1942-го сёстры Гусковы вновь провожали его на фронт. «С отъездом Карлуши, – писала Ангелина, – я чувствую, что уехал далеко, самый мой близкий и чуткий друг и мне очень будет недоставать его» [1]. 9 марта 1943 г. мать Карла получила известие о гибели сына возле хутора Каменск-Шахтинского района Ростовской области. Известно, что девятнадцатилетний лейтенант погиб в открытом бою.

До поступления в мединститут Ангелина немного поработала литсотрудником на тагильском радио. Из школьного выпуска 41-го была одной из лучших, могла без экзаменов поступить в любой столичный вуз. Но война перечеркнула все планы. Ангелина решила пойти в медицинский институт. В эти тяжёлые времена она не хотела оставлять мать и сестру, ведь отец с первых дней возглавил санитарный поезд.

В 1941-м поступила в Свердловский медицинский институт, как и все её сокурсники, работала в госпиталях, проходила практику в больницах, часто выезжала в Пермь, встречала там санитарный эшелон отца. В 1948-м, после окончания ординатуры, работала ассистентом клиники нервных болезней профессора Д.Г. Шефера, которого считала своим первым учителем. «Мойм первым и главным учителем в жизни и в работе был заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Свердловского мединститута профессор Д.Г. Шефер. Он был одним из первых не только в России, но и в мире, ученым, изучавшим действие рентгеновых лучей на нервную систему. В его монографии в 1937 г. при использовании принятых тогда методов оценки дозы, на основании так называемой кожной эритемной дозы, было обращено внимание, что даже при очень значительных дозах, сопровождавшихся повреждением кожи, структуры мозга обнаруживали значительную резистентность. При назначении лечения по поводу заболеваний нервной системы мы пользовались теми же биологическими критериями, других к этому времени не было. Прочные связи с ним у меня сохранились до конца жизни Давида Григорьевича. Я принимала участие в чтениях, посвященных его памяти в Екатеринбурге» [2].

Работая в клинике Д.Г. Шефера, Ангелина Константиновна исследовала злокачественные опухоли мозга. Этой темой в СССР в то время занимались всего два человека. На консультации ездила в московский НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. Её уникальные наработки оценили и предложили перейти в московский институт. Но уезжать с родного Урала не хотелось.

По возвращении в Свердловск, в апреле 1949 г., Ангелину Константиновну направили в закрытый город Озёрск Челябинской области, где в это время развернулось строительство предприятия «Маяк» по производству радиоактивных материалов. Здесь в 1948 г. запустили первый в СССР промышленный реактор, набирали плутоний для первой атомной бомбы.

Именно в Озёрске А.К. Гускова получила первый опыт по лечению больных с острой и хронической лучевой болезнью (ОЛБ, ХЛБ). «Мы быстро выросли, – напишет она спустя полвека, – но не от рано приобретенных званий, должностей и наград, а от очень



А.К. Гуськова и Г.Д. Байсоголов с пациентками, перенёсшими ОЛБ.
Челябинская область, г. Озёрск, ПО Маяк. Начало 1950-х годов
A.K. Guskova and G.D. Baisogolov with patients who underwent OLB.
Chelyabinsk region, Ozersk, BY Mayak. Early 1950s

высоких обязанностей, возложенных на нас самой жизнью...» [3].

Ангелина Константиновна заведовала неврологическим отделением, затем перешла в специальную научную группу под руководством замечательного врача-гематолога, «друга на всю жизнь» Г.Д. Байсоголова. В этот период Григорий Давидович и Ангелина Константиновна сформулировали принципы классификации и лечения лучевой болезни, за что получили в 1963 г. Ленинскую премию. Их научные успехи привели к тому, что в 1953 г. научный отдел № 71 преобразовали в филиал Московского института биофизики.

«Положение людей на первом в СССР комбинате по наработке плутония было тяжелым. Опытно-промышленный в первый год располагался в бараке, продукт разливался и переносился вручную в платиновые стаканы в воронках из золота. Общая техника безопасности была далека от современной. Первым пострадавшим стал солдат срочной службы, который нес вахту под действием опасных гамма-полей, берег плутоний. В то время люди не боялись радиации, ведь первые симптомы поражения вполне привычные: тошнит, болит голова. Даже разговоров на эту тему не было. Во всех документах диагноз «лучевая болезнь» подменялся астеновегетативным синдромом. Ни пациенты, ни мы не испытывали растерянности. Первые пять лет мы наблюдали все основные типы радиационных аварий, включая «маленький Чернобыль». Лечили по аналогии с заболеваниями крови». Сложнее было объяснить человеку, что ему вредно дальше работать здесь, на высоко оплачиваемом месте с «непыльным» графиком» [4].

За 50 лет медицинских наблюдений на ПО «Маяк» диагностировано 2300 случаев ХЛБ, в том числе 2 непосредственных летальных исхода. У 11 пострадавших развился лейкоз. 41 работник перенес ОЛБ, семеро скончались практически сразу. Высокая заболеваемость раком легкого пришлась на тех, кто начинал работу на ПО «Маяк» в наиболее неблагоприятный период (1949–1958 гг.).

В 50-е–60-е гг. сфера использования источников излучения в различных отраслях народного хозяйства зна-



А.К. Гуськова осматривает больного с лучевым поражением кожи.
1968 г.

A.K. Guskova examines a patient with radiation damage to the skin. 1968

чительно расширилась. Открываются научные институты по изучению влияния ионизирующего излучения на живой организм, способов лечения лучевой болезни. В 1957 году Ангелину Константиновну, как специалиста в области лечения лучевой болезни перевели в Москву старшим научным сотрудником Института биофизики МЗ СССР. В 1961-м она возглавила отделение радиационного профиля в Институте гигиены труда и профзаболеваний АН СССР. Врачи терапевты, невропатологи, акушеры-гинекологи, дерматологи, лаборанты-гематологи занимались исследованием эффектов у персонала мирных областей использования атомной энергии. Обследовали и лечили рентгенологов. Тогда считалось, что у них просто страдает нервная система, а Ангелина Константиновна настаивала на том, что у 85 процентов из них происходят изменения в крови из-за облучения. Особенно у тех людей, которые начинали работать в 30–40-е гг. «Мы выяснили, как у рентгенологов формируется доза, – вспоминала Ангелина Константиновна, – ведь многие сидят за плохо защищенными столиками. А еще помню одного молодого человека, который погиб от радиевой болезни. Он в шутку красил радиевым веществом себе губы, нос и пальцы, чтобы погугать девчонок» [5].

Указанный период работы сопровождался созданием целого ряда публикаций и монографий, освещавших накопленный опыт при продолжающемся, хотя и не всегда простом контакте с контингентом атомной отрасли и обслуживающими его медицинскими специалистами. Особо следует отметить появление в 1971 г. монографии «Лучевая болезнь человека» – авторы А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов, редактор С.П. Ярмоненко. Условием появления этой монографии, выдвинутым А.И. Бурназяном, являлась минимизация количественных характеристик материала собственных наблюдений. Можно было, например, только выбрать 12 случаев ОЛБ, иллюстрирующих основные варианты аварий и характерные для них поражения. Однако опыт авторов был настолько осущителен, что монография сразу же получила высокую оценку зарубежных специалистов. В 1973 г. была переведена библиотекой Конгресса США на английский язык и стала настольной книгой национальных радиационных учреждений различных стран мира.

В 1974 г. директор Института биофизики Л.А. Ильин пригласил Ангелину Константиновну возглавить клинику. Несмотря на большие сомнения, она согласилась.



Научно-организационная группа клинического отдела ИБФ
(1 ряд – Н.А. Метляева, А.К. Гуськова, Л.Н. Петросян). 1980-е годы
Scientific and organizational group of the IBF Clinical Department
(1st row - N.A. Metlyaeva, A.K. Guskova, L.N. Petrosyan). The 1980s

Под руководством А.К. Гуськовой в клиническом отделе Института биофизики разработаны и внедрены в практику ряд методов диагностики и прогнозирования тяжести лучевых синдромов, а также их лечения. Это позволило коллективу отдела успешно справиться с труднейшей задачей лечения большой группы пострадавших в аварии на ЧАЭС в 1986 г. [6].

Врачи и медперсонал клинического отдела Института и Клинической больницы № 6 были на посту с первых минут трагедии. Через 8 ч выездная дежурная бригада медиков во главе с Г.Д. Селидовкиным освидетельствовали первых пациентов с ЧАЭС, сделали около тысячи анализов, организовали транспортировку больных в Москву. Небольшой коллектив клиники сумел организовать приём, лечение пострадавших. За 30 ч после начала катастрофы заведующая клиникой Института А.К. Гуськова и главный врач клиники Н.М. Надёжина с участием руководства больницы № 6 (П.Н. Захаров и Л.В. Аверьянова) провели необходимые подготовительные мероприятия, обеспечившие размещение направленных в клинику пострадавших в зависимости от полученной дозы облучения. Тяжелобольных размещали в специально оборудованных палатах с асептическим режимом по 1–2 чел в палате.

Было сформировано 11 терапевтических отделений. Заведовали отделениями: Г.Н. Гастева, Л.Г. Волкова, Ф.С. Торубаров, А.Ф. Шамордина, Н.Б. Данилова, М.В. Кончаловский, Т.В. Шишкова, Л.В. Евсеева, Н.А. Метляева, В.И. Краснюк, С.Ф. Северин, И.А. Серёгина, отделение доноров костного мозга (заведующий Л.Н. Петросян).

Активизировалась работа гематологической лаборатории (зав. Г.П. Груздев, ст.н.с. И.А. Вялова и др.), биохимической лаборатории (зав. Э.Н. Садчикова), лаборатории клинической дозиметрии (зав. А.А. Моисеев) и биофизической лаборатории (зав. Р.Д. Друтман). Возникли новые специализированные лаборатории: определение свёртывания крови (Л.С. Почукаева), иммунологии (Л.И. Муравьёва), ожоговое (С.Р. Кянжунцев), интенсивной терапии (Б.К. Рыбаков), плазма-гемосорбции (Г.Д. Селидовкин и И.В. Фёфелова).

Индикация дозы облучения осуществлялась на основе биологических методов. По своей особой значимости следует отметить деятельность кариологов и руководителя Е.К. Пяткина. В этой работе активно участвовали



Р. Гейл и А.К. Гуськова рассматривают рисунки американских детей о Чернобыльской катастрофе

R. Gale and A.K. Guskova review drawings by American children about the Chernobyl disaster

В.Ю. Нугис, А.А. Чирков, а также сотрудники других лабораторий: Е.В. Домрачёва, Г.И. Ивкин, А.В. Севаньяев и лаборант Л.И. Ходорковская.

У большинства поступивших ведущим являлось внешнее гамма-облучение всего тела и дополнительное значительное облучение кожных покровов относительно слабо проникающим бета-излучением. Пациенты были повторно обмыты и размещены в палатах.

Лечение местных лучевых поражений, наряду с терапевтами, осуществляли специалисты соответствующего профиля. Поражения кожи и уровни доз бета-облучения изучали Д.П. Осанов, А.В. Барабанова и И.А. Гусев.

Поражения структур глаза исследовали В.М. Абдулаева и Е.А. Иванова, И.Е. Зыкова, Э.С. Котова, а позднее О.Г. Каширина – воспитанники школы Н.А. Вишневского. Лечение поражений слизистых ротоглотки и верхних дыхательных путей осуществляла врач-отоларинголог Е.М. Дорофеева. В связи с большой распространённостью и тяжестью поражений кожи по их лечению работала целая бригада хирургов: В.Н. Петушков, Л.С. Селезнёва, С.Р. Кянжунцев, В.П. Крылов и врач-радиолог А.В. Барабанова.

Всего в Клинической больнице № 6 находилось 106 больных с ОЛБ, из них 40 чел получило дозу выше 6 Гр, несовместимую с жизнью. Но благодаря опыту и самоотверженности врачей удалось спасти и вылечить 80 чел. И в этом огромная заслуга А.К. Гуськовой. Ей приходилось не только заниматься медициной, но и общаться с чиновниками, представителями разных комиссий, членами правительства.

Впервые в обследовании и лечении пострадавших участвовали учёные из других стран. В первые дни клинику посетили врачи из Франции во главе с учёным-радиологом А. Жамме. Изучить медицинские последствия прилетел знаменитый американский врач, давний друг Ангелины Константиновны, Фред Меттлер. Он привёз на 2 миллиона долларов разных инструментов, реактивов, аппаратов, написал хороший отчёт. Через неделю приехали учёные из США во главе с гематологом Р. Гейлом, чей опыт по трансплантации костного мозга оказался тогда очень полезен. Роберт Гейл был поражён профессионализмом наших врачей. «Мне нравилась Гуськова, – писал Гейл, – Под её грубоватой внешностью скрывалось немало душевного тепла. Это гордая женщина. Она гордится тем, что русская. Подарки, ко-



С членами делегации США НКДАР Ф. Метлером и У. Синклером.
1998 г.

With the members of the U.S. delegation of the NKДАР F. By Metler and W. Sinclair. 1998



За роялем в редкие минуты отдыха
At the piano in rare moments of rest

торые она мне дарила, были истинно русскими: томик стихов Лермонтова, камень с Урала» [7].

За рубежом давно и широко было известно доброе имя Ангелины Константиновны Гуськовой – в частности, благодаря её активному участию в работе многих авторитетных международных организаций – таких как МАГАТЭ, НКДАР ООН, МКРЗ, а также благодаря постоянной поддержке творческих научных контактов с ведущими специалистами США, Франции, Германии, Японии и многих других стран. 8 мая 2000 г. в Хиросиме ей, первой женщине-радиологу, вручили Большую Золотую медаль Рольфа Зиверта, учреждённую в 1962 г. Шведской Королевской академией наук. Награда вручается один раз в 4 года за заслуги в области защиты от радиации. В огромном зале А.К. Гуськову чествовали более 2000 учёных из разных стран.

Ангелина Константиновна являлась членом общества «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». Из воспоминаний Л.А.Ильина: «В 1980 г. мы, три советских врача – Е.И. Чазов, А.М. Кузин и я, и три известных американских учёных – Б. Лаун, Э. Чевинан и Г. Миллер встретились в Женеве и приняли решение о создании движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». На следующий год было решено провести первый Конгресс движения «Врачи мира против ядерной войны» в США. Успех этого конгресса превзошел все наши ожидания. Я выступил с докладом о санитарных и безвозвратных потерях военного применения термоядерного оружия на территории Европейского континента от Атлантического океана до Уральских гор. Через один год в 1982 г. была опубликована монография «Опасность ядерной войны: медико-биологические последствия; точка зрения советских ученых-медиков», написанная совместно с Е.И. Чазовым и А.К. Гуськовой, нашим блестящим клиницистом-радиологом, имевшей самый большой опыт лечения ОЛБ. Второе, дополненное издание монографии вышло в 1984 г. Книга была переведена на английский, немецкий, испанский и французский языки. С этой публикации, как известно, ознакомились и руководители ряда государств, обладающих ядерным оружием. Это был наш скромный вклад в наступившую потом разрядку напряженности в ядерной области» [8].

Впервые в СССР в одной из глав под названием «Опасность ядерной войны» рассматривались воз-

можные аварии реактора. Книга вышла небольшим тиражом, для специалистов, и, когда произошла авария на Чернобыльской АЭС, оказалось, что другой специальной литературы нет. «Над нами грустно шутили, что это мы написали сценарий Чернобыльской аварии, потому что все основное совпадало», – говорит Ангелина Гуськова.

А.К. Гуськова – автор более 200 публикаций, 11 монографий (в соавторстве) и разделов в монографиях и руководствах (самостоятельных). Наиболее важные из них: «Лучевая болезнь человека» (1971), «Medical Assistance given to personnel of the Chernobyl N.P. after 1986 Accident». (1996) (редактор и соавтор), «Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию радиации» (1986), «Руководство по радиационной медицине» (2001).

В музее ФМБЦ им. А.И. Бурназяна воссоздан рабочий кабинет Ангелины Константиновны. Здесь: фотографии, документы, личные вещи, книги. На стене – фотографии учёных, которых она знала, уважала, лечила: Игорь Курчатов, Анатолий Александров, Август Летавет, Глеб Франк, Виталий Гинзбург, Жаме, Почин, Тейлор... При каждом удобном случае Ангелина Константиновна старалась старалась привозить в клинику фото кого-нибудь из знаменитых учёных, чтобы знакомить с молодежью. Она считала, что это такое богатство, которым не имеет права не делиться с окружающими.

О своих учителях, друзьях и коллегах Гуськова написала в книге «Атомная отрасль страны глазами врача». Здесь впервые рассказала, как создавалась и развивалась совершенно новая медицинская отрасль в стране, с кем из великих учёных ей посчастливилось встретиться на «дороге жизни»: И.В. Курчатов, А.П. Александров, Е.П. Славский, Ю.Б. Харитон, Б.Л. Ванников и многие другие. Все эти годы сохранялись тесные прямые дружеские контакты с первым директором ИБФ академиком Г.М. Франком. «Влияние последнего на мою профессиональную деятельность и общее образование следует считать исключительно важным для всей моей последующей жизни. Глеб Михайлович всегда заботился о предоставлении мне научного доклада и общения с квалифицированными специалистами в области радиобиологии и медицины. Он стремился за время краткого пребывания в Москве предоставить

мне возможность посещения уникальных культурных мероприятий, будь то выступление Г.С. Улановой, представление в Большом театре «Весны священной» И. Стравинского, уникальной выставки в каком-либо музее» [9].

Ангелину Константиновну отличали высокая требовательность к себе, высочайший профессионализм, приверженность гуманистическим принципам отечественной медицинской науки. Она не замыкалась в рамках только научной деятельности, часто посещала консерваторию, была заядлой театралкой, хорошо разбиралась в искусстве, а когда выпадала «свободная минутка», садилась за рояль и играла любимые музыкальные произведения. Ангелина Константиновна обладала и поэтическим даром. Вот какой ответ дала она своим сокурсникам на вечере встречи в 1986 г.:

Я врач – радиолог, я – Геля Гуськова
И имени я не имела другого
Лет тридцать почти уж в Москве проживаю,
Однако Урал каждый год посещаю:

Имею родных там, сестру и друзей
И нет для меня лучше места, родней

Ученые званья давно получила!
Но разве же в них наша главная сила?
И если не всех наградила страна,
То красят людей не одни ордена!

Мой круг поручений и разных нагрузок
Пока что далек от понятия «узок»
Хоть лень мне свою побороть удается,
Трудов очень мало моих издается...

Я врач по признанию, четвертый в роду:
За прадедом, дедом, отцом – след идущий.
Мне – больше досталось научных идей
Им – дела живого для пользы людей.

«Талантливый человек талантлив во всем» – эти слова в полной мере можно отнести к Ангелине Константиновне Гуськовой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Криницын В.Г. Ангелина. Я счастливый человек. Нижний Тагил, 2013. С. 7.
2. Гуськова А.К. Мои учителя и соратники. Фонд музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна. М., 1990.
3. Смерть без запаха и цвета. Беседа Александра Емельяненко с членом-корреспондентом РАМН Ангелиной Константиновны Гуськовой. 26 апреля 2004 года.
4. Прилепина О. Врач по имени Ангелина // Русский мир. 2010.
5. Там же
6. Аналитический отчет ордена Ленина Института биофизики МЗ СССР о проделанной работе по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и оказанию медицинской помощи пострадавшим и эвакуированным (за период с 26.04.86 г. по 01.08.86 г.). Фонд музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна.
7. Галин В., Елин В., Сидорова Г. Беда. Надежда. Предостережение. Беседа с Робертом Гейлом // Новое время. 1986.
8. Лескова Н. Ядерная угроза существует и сегодня. Беседа с академиком Л.А.Илиным. 3 декабря 2018 года.
9. Гуськова А.К. Воспоминания. Фонд музея ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

REFERENCES

1. Krinitsyn V.G. *Angelina. Ya Schastlivyy Chelovek* = Angelina. I am a Happy Man. Nizhniy Tagil Publ., 2013. P. 7 (In Russ.).
2. Guskova A.K. *Moi Uchitelya i Soratniki* = My Teachers and Comrades. Fund of the FMBC Museum Named After. A.I.Burnazyan. Moscow Publ., 1990 (In Russ.).
3. Death is odorless and colorless. Conversation between Alexander Emelyanenko and Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Angelina Konstantinovna Guskova. April 26, 2004. (In Russ.).
4. Prilepina O. *Vrach po Imeni Angelina* = A Doctor Named Angelina. Russkiy Mir. 2010. (In Russ.).
5. Ibid (In Russ.).
6. Analytical Report of the Order of Lenin Institute of Biophysics of the USSR Ministry of Health on the Work Done to Eliminate the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant and Provide Medical Assistance to the Victims and Evacuees (for the Period from 04/26/86 to 08/01/86). Fund of the FMBC Museum Named After. A.I.Burnazyan (In Russ.).
7. Galin V., Elin V., Sidorova G. Beda. Trouble. Hope. Warning. Conversation with Robert Gale. Novoye Vremya. 1986 (In Russ.).
8. Leskova N. The Nuclear threat Still Exists Today. Conversation with Academician L.A. Ilyin. December 3, 2018 (In Russ.).
9. Guskova A.K. Memories. Fund of the FMBC Museum Named after. A.I.Burnazyan. (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с участием одним автором.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with one participation of the author.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

АДМИНИСТРАЦИЯ СЕЛЬСКОГО ПОСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЛМЫКИЯ ВЫРАЗИЛА БЛАГОДАРНОСТЬ УЧЕНЫМ ФМБА РОССИИ ЗА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ РАБОТУ НА ОБЪЕКТАХ УРАНОВОГО НАСЛЕДИЯ

Ученые ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России проводят работы по оценке радиационной обстановки и состояния здоровья населения на территориях в районе объектов «уранового наследия». Это выведенные из эксплуатации предприятия по добыче и переработке урановых руд, на которых радиационная обстановка не соответствует современным требованиям.

Научным руководителем данного направления является заместитель генерального директора Н.К. Шандала, а ответственным исполнителем с.н.с. А.В. Титов. Основным исполнителем работы является лаборатория №14 отдела №3 с привлечением других лабораторий (№№ 15, 17, 26, 31) и ФГБУЗ ЦГиЭ №№ 101, 107 ФМБА России (города Лермонтов и Краснокаменск).

За весь период проведены исследования в районе расположения ПАО «ППГХО им. Е.П. Славского» в Забайкальском крае (падь Бамбакай - место проведения геологоразведочных работ), ОАО ЛПО «Алмаз» в Ставропольском крае (рудники №1 и №2 на Бештаугорском горном массиве и горе Бык), в районе шахты «Степная» в Калмыкии.

В результате работ подготовлено и утверждено в ФМБА России 7 методических документов. Еще 4 документа находятся в стадии утверждения. Подготовлено и опубликовано 12 статей в рецензируемых журналах и более 10 докладов на различных конференциях, в том числе для молодых специалистов.

Проводимые работы вызывают большой интерес и одобрение у населения и администрации обследуемых территорий. Исследовательские работы на объектах «уранового наследия» проводятся в рамках Федеральных Целевых программ «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности населения на 2008 и на период до 2015 года» и «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016-2020 годы и на период до 2030 год» с 2014 г. по Государственным программам с ФМБА России.

В работах наряду с опытными специалистами (Лягинская А.М., Семенова М.П., Дороньева Т.А., Метляев Е.Г., Петоян, И.М. Купцов В.Н. и Волконская Л.Н.) принимают участие молодые специалисты (Бельских Ю.С., Исаев Д.В., Серегин В.А., Филонова А.А., Шлыгин В.В., Кротова Ю.В., Шитова А.А.).

Радиационно-гигиеническое сопровождение работ по рекультивации территорий уранового наследия

Шифр «Уран-22»

Лаборатория № 14



С.Н.С.
А.В. Титов

С.Н.С.
Д.В. Исаев



Н.С.
Ю.С. Бельских

**Совершенствование контроля за
обеспечением радиационной безопасности
населения, проживающего в районе
расположения площадок уранового
наследия**

**«Выражаем Вам огромную,
сердечную благодарность за Вашу
исследовательскую работу,
профессионализм, несмотря на
погодные условия в нашем поселке,
в районе площадки-шахта
«Степная»! Теперь мы можем
спать спокойно»**

Администрация Нартинского СМО РК и
население поселка

Государственный научный центр
Федерального медико-биологического
агентства
ФМБА России



ФМБА РОССИИ





КОНФЕРЕНЦИЯ «ОСТРЫЕ РАДИАЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ, СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ И РЕШЕНИЯ» Санкт-Петербург, 3 апреля 2024

Сотрудники фмбц им.А.М. Бурназяна приняли участие в конференции «Острые радиационные поражения: профилактика, диагностика и лечение, современные вызовы и решения»

Организаторами конференции стали Главное военно-медицинское управление Минобороны России, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России, Радиобиологическое общество РАН.

На конференции обсудили актуальные вопросы и проблемы развития радиобиологии как науки.

ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России представили заместитель гендиректора Андрей Бушманов и академик РАН, д.м.н., профессор, Главный научный сотрудник отдела экспериментальной радиобиологии радиационной медицины Игорь Ушаков.

С приветственным словом к участникам конференции обратился академик РАН Игорь Ушаков. Он уточнил, что науке радиобиологии чуть более 125 лет и после 1945 года начался 3-й этап радиобиологии. Характерной чертой ко-

торого было образование многих новых направлений этой науки: радиационные - биохимия, цитология, генетика, морфология, физиология, иммунология, экология и т.д.

«Одна из главных задач РБО РАН – помочь нашей любимой науке оздоровить общую ситуацию. Примеры нужности радиобиологии многообразны: наличие ядерного оружия и лучевая терапия различных заболеваний, освоение космоса и многочисленные радиоэкологические проблемы, связанные с воздействием малых доз на живые системы и человека», - отметил Игорь Ушаков.

На пленарном заседании участники заслушали доклад заместителя гендиректора ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России Андрея Бушманова. Он выступил с темой: «Клинико-экспериментальный опыт лечения местных лучевых и термических ожогов малых и больших участков кожи».

