



2019



# СБОРНИК ТРУДОВ

ШКОЛЫ-КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

## ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

10 - 11 ОКТЯБРЯ  
МОСКВА

Федеральное медико-биологическое агентство  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр Российской Федерации –  
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

**Сборник трудов  
школы-конференции молодых учёных  
«Ильинские чтения»**

10-11 октября 2019 г.  
Москва

УДК 614.876+616-001.26/.29+577.34 (063)

ББК 53.6

C232

C232 Сборник трудов школы-конференции молодых учёных «Ильинские чтения». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2019. – 134 с.

В сборник трудов вошли работы участников школы-конференции молодых ученых с международным участием «Ильинские чтения». Это научное мероприятие, проводимое для ознакомления молодых исследователей с перспективами и новейшими достижениями в различных областях радиационной безопасности, гигиены, медицинской физики и медицины, радиобиологии и смежных дисциплинах.

Организаторами школы-конференции являются:

- Федеральное медико-биологическое агентство;
- ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
- Совет молодых ученых и специалистов ФМБА России;
- Совет молодых ученых и специалистов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

**ISBN 978-5-905926-83-9**

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России, 2019

## Содержание

<b>РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ГИГИЕНЫ</b>	12
ФАКТОР НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ УЧЕТЕ И КОНТРОЛЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ИНСТИТУТОВ, РАБОТАЮЩИХ С ОТКРЫТЫМИ ИСТОЧНИКАМИ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ  Д.В. Арефьева, Г.Ф. Ваулин, А.В. Петушок	12
СОВРЕМЕННАЯ НАУКА «РАДИОЛОГИЯ» ГЛАЗАМИ ШКОЛЬНИКА  Ш.А. Ахмедов	14
ЛАТЕНТНЫЕ ПЕРИОДЫ ПИКОВ АКУСТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА  И.А. Веселовский, Д.Б. Комаров, А.С. Прокофьева	15
ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ВЫВОДЕ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ  А.Б. Майзик, Ю.В. Гущина	17
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛОНИЯ В ОБРАЗЦАХ КОСТНОЙ ИЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ  Е.А. Дашанова, О.А. Дорохова, Е.А. Корнева, А.М. Полещук	19
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ПЕРСОНАЛА РЕГИОНАЛЬНЫХ АВАРИЙНЫХ ФОРМИРОВАНИЙ К ДЕЙСТВИЯМ В СЛУЧАЕ РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ  К.Б. Дорджиев, А.В. Леванчук	22
ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ТРИТИЯ В ГРУНТЕ  Н.А. Еремина	23

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЛИЦ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ  Д.С. Исубакова, Е.В. Брониовская, О.С. Цымбал, М.В. Халюзова, Н.В. Литвяков, Л.Р. Тахауова, И.В. Мильто, Р.М. Тахауов	25
ГЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РАДОНА В ЗДАНИЯХ Г.БАЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ  Л.Э. Карл	26
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ИМПУЛЬСНОГО ШУМА НА ПАРАМЕТРЫ АКУСТИЧЕСКОГО РЕФЛЕКСА  Е.А. Кондратьева, С.В. Дроздов, А.Д. Котляр-Шапилов	29
ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕЩЕР  С.Н. Кочетков, Ю.С. Бельских, А.Ю. Спасенов, С.Е. Мазина	32
АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ЭКСТРЕМАЛЬНОСТИ В ЖИЗНЕННЫХ ЦЕННОСТЯХ ЧЕЛОВЕКА БЕЗ УЧЁТА ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ УРОКОВ РОССИЙСКОЙ (СОВЕТСКОЙ) И МИРОВОЙ ИСТОРИИ  А.А. Маченин	34
АНАЛИЗ ЧАСТОТ ВРОЖДЁННЫХ ПАТОЛОГИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДОВ-СПУТНИКОВ АЭС  Н.А. Мысенко, П.В. Ижевский	36
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОРОГИ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАК МЕТОД ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  К.Ю. Оськина, С.Е. Охрименко	38
РАСЧЕТ ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ ОТ ТРИТИЯ НА ПЕРСОНАЛ И НАСЕЛЕНИЕ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА НОВОГО РЕАКТОРА ВВЭР ТОИ (КУРСКАЯ АЭС-2)  П.П. Сурин	41

ПРОТИВОАВАРИЙНЫЕ УЧЕНИЯ НА ОБЪЕКТЕ ЯДЕРНОГО НАСЛЕДИЯ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ	
И.К. Теснов, Л.С. Богданова	43
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СТОХАСТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОБЛУЧЕНИЯ	
М.А. Янишевская, А.И. Котикова, Е.А. Блинова	45
<b>РАЗДЕЛ 2. РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ, ФИЗИКА И ХИМИЯ</b>	<b>47</b>
ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИОНОВ УГЛЕРОДА ОТ МОДИФИКАЦИИ ПИКА БРЭГГА НА УСКОРИТЕЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ У-70 ПРИ ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ ПО ТЕСТУ 30-СУТОЧНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ	
Т.А. Белякова, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, Е.Н. Смирнова, А.Р. Дюкина, Н.С. Стрельникова, С.С. Сорокина, В.А. Пикалов	47
ОЦЕНКА ЭФФЕКТА РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ В СВЕРХВЫСОКОЙ ДОЗЕ НА ЦИТОСОВМЕСТИМОСТЬ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫХ СОСУДИСТЫХ МАТРИКСОВ	
В.А. Брумберг, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, Т.Ф. Маливанова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, С.В. Лищук, А.М. Борбат, Е.А. Дубова, А.Е. Махова, Т.В. Карасёва, Е.И. Добровольская, Е.Е. Ломоносова, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов	49
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ И ИХ ПРОДУКТОВ ПРИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ	
В.А. Брунчуков, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, Д.Ю. Усупжанова, А.А. Расторгуева, О.А. Максимова, В.Е. Крючихин, С.В. Лищук, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, В.А. Брумберг, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов	51
СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ $^{89}\text{Zr}$ И АНАЛИЗ ИХ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ	
В.Б. Бубенщиков, А.Г. Макичян, А.А. Ларенков	52

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ДОНОРОВ  М.А. Бутолина, К.А. Ветошкин, Н.В. Исаева, Е.Л. Назарова, Н.В. Минаева, Ю.С. Змеева, Н.А. Зорина, М.Н. Хоробрых	54
ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЗЕЛЕННЫЕ ВОДОРОСЛИ STICHOCOCCUS VACILLARIS  Н.Д. Волкова, А.В. Боков, М.А. Коннычев, П.В. Лямкин, С.Е. Мазина	56
ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТОВ СЕРЕБРА НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ  Е.А. Горбунова, С.В. Кучеренко, Л.М. Лемкина, М.Н. Горбунова	58
ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА МЫШАХ, ОБЛУЧЕННЫХ ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА «АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ»  А.Р. Дюкина, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, С.С. Сорокина, Е.Н. Смирнова, В.И. Юсупов, В.А. Пикалов	60
ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КЛЕТОК НА ФЕНОТИПИЧЕСКОМ УРОВНЕ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО И НЕОИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЙ  Е.С. Евстратова, В.Г. Петин	62
ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ РЕНИЯ-188 ИЗ РАДИОАКТИВНОГО СЫРЬЯ ВОЛЬФРАМ-188, НАРАБОТАННОГО НА СРЕДНЕПОТОЧНОМ РЕАКТОРЕ  А.В. Зверев, М.А. Золотарев, Т.М. Иванова	64
ДОЗИМЕТРИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ  А.Ю. Комаров, П.П. Ганцовский	65

<p>РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЦИАНОБАКТЕРИЙ ARTHROSPIRA PLATENSIS И LEPTOLYNGBYA TENUIS ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПРОТОНАМИ</p> <p>М.А. Коннычев, А.В. Боков, С.В. Краевский, П.В. Лямкин, С.Е. Мазина, С.В. Рогожкин, С.В. Степанов, В.С. Столбунов</p>	67
<p>ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ НОВЫХ <sup>68</sup>Ga-МЕЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ К ОПУХОЛЕВЫМ КЛЕТОЧНЫМ КУЛЬТУРАМ IN VITRO</p> <p>К.А. Лунёва, А.А. Ларенков, М.Г. Рахимов, О.Е. Клементьева, А.С. Лунёв, А.Я. Марук, К.Э. Терновская</p>	68
<p>ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ГИДРОЛИЗА ГАЛЛИЯ-68 ПРИ СИНТЕЗЕ РФЛП НА ЕГО ОСНОВЕ И МЕТОДЫ ЕГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ</p> <p>А.Г. Макичян, А.А. Ларенков</p>	70
<p>ОЦЕНКА ПРИМЕНИМОСТИ АМИНОДИФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ <sup>68</sup>Ga-РФЛП</p> <p>Ю.А. Митрофанов, А.Я. Марук, А.А. Ларенков, Г.Е. Кодина, А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, О.Е. Клементьева, Г.С. Цебрикова, В.Е. Баулин, В.В. Рагулин, А.Ю. Цивадзе</p>	72
<p>ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗДЕЛЕНИЯ <sup>44</sup>Tl И <sup>44</sup>Sc С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ</p> <p>Ю.А. Митрофанов, А.А. Ларенков, Б.В. Егорова, И.Л. Синенко, М.В. Жукова</p>	74
<p>ПЕРСПЕКТИВНЫЙ <sup>68</sup>Ga-РФЛП НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, АНАЛИЗ И ОЧИСТКА</p> <p>М.Г. Рахимов, А.А. Ларенков, А.Я. Марук</p>	75
<p>МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА</p> <p>С.М. Роднева, А.А. Цишнатти, Н.М. Сметанина, Ю.А. Федотов, Д.В. Гурьев</p>	76

<p>ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НАНОЧАСТИЦ AgAuIX® ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ</p> <p>О.А. Рыжова</p>	78
<p>ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ, ОКАЗЫВАЕМЫХ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА</p> <p>Д.Ю. Усупжанова, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова, И.В. Кобзева, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, В.А. Брумберг, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов</p>	79
<p>ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ КОМБИНАЦИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ</p> <p>А.Н. Филимонова, Е.С. Евстратова, В.Г. Петин</p>	82
<p>ИЗУЧЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА С ЭНЕРГИЕЙ 450 МЭВ/НУКЛОН</p> <p>Н.В. Хундерякова, А.Р. Дюкина, В.А. Пикалов, О.М. Розанова, С.С. Сорокина, С.А. Хундерякова, С.И. Заичкина</p>	84
<p>ВЛИЯНИЕ УФ-А ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФИБРОБЛАСТЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНКУБАЦИИ ИХ В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ КОФЕИНА И ЛАКТОФЕРРИНА</p> <p>А.А. Цишнагги, С.М. Роднева, Н.М. Сметанина, Т.М. Блохина, Е.И. Яшкина, Ю.А. Федотов, Д.В. Гурьев</p>	86
<p><b>ГЛАВА 3. БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ГЕНЕТИКА</b></p>	<b>90</b>
<p>ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ РНК ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА</p> <p>Е.Д. Барвинская, И.П. Шиловский, С.М. Андреев, В.И. Ковчина, С.И. Болотова, А.А. Никольский, А.Р. Гайсина, Л.И. Вишнякова, М.Р. Хаитов</p>	90

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У ДЕТЕЙ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОЛИНЕВРОПАТИЯХ	
М.А. Бедова, А.В. Клишкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко	92
ТЕХНОЛОГИЯ СПЕКТРАЛЬНОГО ЦВЕТОВОГО ВЫДЕЛЕНИЯ (FICE) КАК МЕТОД ТОЧНОЙ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ	
А.В. Белков	93
ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА	
А.А. Гостюхина, А.В. Прокопова, О.Б. Жукова, К.В. Зайцев	94
ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОЗАМИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НЕУДАЧАМИ В АНАМНЕЗЕ	
А.Н. Киселева, Е.В. Бутина	97
РАДИОТЕРАПИЯ СИНХРОННОГО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА МЕТОДОМ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ЭСКАЛАЦИИ ДОЗЫ	
П.А. Лушникова, Е.С. Сухих, П.В. Ижевский	98
ПРОБЛЕМЫ СБРОСА И ВЫБРОСА ТРИТИЯ НА АЭС С ВВЭР ТОИ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННОЙ ЗАКОНОДАТЕЛЬНО-НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ	
А.А. Максимов, Д.И. Кабанов	100
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА С РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКИМ ЗАБОРОМ НИЖНЕЙ ЭПИГАСТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ	
А.Т. Мустафаев, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов	102
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ЦЕЛЯХ ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНА	
И.А. Прудников	103

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ТОКА СПЕЦСРЕДСТВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	
Т.В. Фомина, И.А. Веселовский	105
КОНКОРДАНТНОСТЬ МЕТОДОВ МОНИТОРИНГА ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА	
В.В. Черанев, М.А. Логинова, Д.Н. Смирнова, С.С. Кутявина, О.А. Махова, И.В. Парамонов	107
РЕЗУЛЬТАТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА КОМПЛЕКСЕ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ «ПРОМЕТЕУС»	
А.Е. Шемяков, В.Е. Балакин, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, Е.Н. Смирнова, С.С. Сорокина, А.А. Пряничников, М.А. Белихин, Т.А. Белякова	110
<b>РАЗДЕЛ 4. ЦИФРОВАЯ МЕДИЦИНА</b>	<b>113</b>
ПРИВЛЕЧЕНИЕ ИТЕРАТИВНЫХ АЛГОРИТМОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ПУЧКУ КОНУСНОГО ТОМОГРАФА	
А.И. Адарова, А.Е. Чернуха, А.Н. Соловьев	113
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БИОКИНЕТИКИ ЦИСПЛАТИНА В ЗАДАЧАХ ОПТИМИЗАЦИИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	
Д.А. Гиневский, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно	114
ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ТРЕНАЖЕРНОЙ ПОДГОТОВКИ ОПЕРАТОРОВ СЛОЖНЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ СИСТЕМ	
Н.А. Климова	116
ИССЛЕДОВАНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ПРИЗНАКОВ ДЛЯ СЕГМЕНТАЦИИ МРТ ИЗОБРАЖЕНИЙ	
В.С. Козлов, В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев, Е.В. Поляков	118

ТАРГЕТНАЯ FUSION-БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗОБРАЖЕНИЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ	
А.А. Копылов, В.П. Горелов	119
3D-МОДЕЛЬ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА ПО ВЕЙБЕЛЮ	
В.В. Макевнина	121
ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ИНФОРМАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ	
Н.А. Марков	123
СОВРЕМЕННЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ВЫЧИСЛЯЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОБОСНОВАНИИ ДОСТОВЕРНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ	
В.В. Пырву, В.П. Невзоров	125
МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЛИЦ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ	
П.А. Шулепов, Д.А. Сапов	127
ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ	
М.А. Соломатин, В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев, Е.В. Поляков, О.Б. Тамразова, В.Ю. Сергеев	129
ПРИМЕНЕНИЕ ИТ-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ: ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПУБЛИКАЦИЙ	
М.Я. Ядгаров, С.А. Базанович, М.Г. Оганнисян	130

# **Раздел 1. Актуальные вопросы радиационной безопасности и гигиены**

## **ФАКТОР НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ УЧЕТЕ И КОНТРОЛЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ИНСТИТУТОВ, РАБОТАЮЩИХ С ОТКРЫТЫМИ ИСТОЧНИКАМИ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ**

Д.В. Арефьева, Г.Ф. Ваулин, А.В. Петушок

*ФГУП НИИ ПММ, г. Санкт-Петербург*

Работа с открытыми источниками ионизирующих излучений (далее – ИИИ) сопряжена с повышенными рисками превышения установленных нормативных уровней облучения персонала. Система обеспечения радиационной безопасности в ходе выполнения таких работ включает в себя организационные и технические мероприятия, направленные на получение достоверных сведений об уровнях облучения работников с целью подтверждения соблюдения требований нормативных документов. Оценка влияния ионизирующего излучения на конкретного индивида из персонала предприятий основана на величине полученной индивидуальной эффективной дозе внешнего и внутреннего облучения, при этом регистрация уровня инкорпорированных радионуклидов у лиц из персонала может нести большую неточность и высокую степень неопределённости, что приводит к недостоверным значениям рассчитанного в последствии радиационного риска. Таким образом, одним из направлений повышения эффективности контроля дозовой нагрузки персонала является снижение уровня неопределённости при учете и контроле индивидуальных эффективных доз, особенно внутреннего облучения.

С учётом изложенного, было проведено исследование, целью которого являлось обоснование направлений совершенствования системы контроля внутреннего облучения персонала научно-исследовательских институтов.

Для достижения указанной цели следовало решить следующие научные задачи:

- провести оценку радиационной обстановки на рабочих местах персонала научно-исследовательских институтов, выполняющего работы с открытыми ИИИ,
- проанализировать основные виды деятельности, связанные с использованием открытых ИИИ, для выявления наиболее вероятных путей поступления радионуклидов в организм человека,

- провести спектрометрические измерения персонала на содержание в организме инкорпорированных радионуклидов, их локализацию в органах и тканях,
- разработать мероприятия по повышению эффективности контроля уровня внутреннего облучения.

Материалы и методы исследования: исследования были проведены на примере персонала, работающего с открытыми ИИИ, АО «Радиевый институт В.Г. Хлопина» (22 человека). В ходе исследования применялись следующие методы: измерение мощности AMBIENTНОГО эквивалента дозы на рабочих местах выполнялось дозиметром-радиометром ДКС-96 в соответствии с Руководством по эксплуатации на прибор. Измерения объемной активности аэрозолей в воздухе рабочих помещений проводилось в соответствии с «Методикой измерений суммарной альфа- и бета- активности аэрозолей на фильтрах АФА с применением радиометра УРФ-1М». Спектрометрические исследования персонала выполнялись с использованием наиболее точного метода определения инкорпорированной активности – метода прямого измерения содержания радионуклидов в организме или органе с применением спектрометров излучения человека СИЧ-10П-02 и СИЧ-100 путём регистрации фотонного излучения, исходящего из тела человека. Время измерения составило 30 мин. на каждом спектрометре.

В результате проведенного исследования установлено:

- по степени вредности и (или) опасности к классам (подклассам) условий труда по показателям ионизирующих излучений больше половины рабочих местах относятся к классу условий труда 3.3;
- в помещениях отдела научно-экспериментальных работ по обращению с отработавшим ядерным топливом и радиоактивными отходами значения мощности дозы таковы, что при выполнении работ в этих помещениях работники могут получить годовую эффективную дозу внешнего облучения, равную пределу годовой дозы, за период времени от 0,5 часа до 40 часов;
- наличие в воздухе рабочих помещений альфа- и бета-излучающих радионуклидов;
- значения объемной активности для альфа-излучающих радионуклидов АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина» ( $^{210}\text{Po}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ,  $^{238}\text{U}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{243}\text{Am}$ ,  $^{242}\text{Cm}$ ,  $^{244}\text{Cm}$ ) в некоторых помещениях превышает допустимую среднегодовую объемную активность для отдельных радионуклидов;
- в ходе спектрометрического исследования персонала установлено наличие в организме работников следующих инкорпорированных радионуклидов  $^{137}\text{Cs}$  (у 50% обследуемых, максимальная зарегистрированная активность 6360 Бк);  $^{109}\text{Cd}$  (один человек);  $^{241}\text{Am}$  (три человека);  $^{243}\text{Am}$  (один человек). В связи с отсутствием градуировочных коэффициентов для используемых в работе спектрометров излучения человека оценить количественное содержание в организме радионуклидов  $^{241}\text{Am}$  и  $^{243}\text{Am}$  было невозможно,

- по результатам анализа технологий проведения работ, результатов контроля радиационной обстановки на рабочих местах исследуемого персонала, выявлено, что наиболее вероятным путем поступления радионуклидов в организм является ингаляционный.

Для получения наиболее точных значений индивидуальной эффективной дозы облучения персонала необходима разработка специализированных для конкретного предприятия и учитывающих специфику выполняемых работ моделей измерения индивидуальной эффективной дозы внутреннего облучения. В связи с этим при выполнении дальнейших работ по исследуемой тематике (на примере АО «Радиевый институт им. В.Г.Хлопина») будут проведены необходимые градуировки спектрометров излучения человека под зарегистрированные у персонала радионуклиды, будет разработана методика измерений данных радионуклидов на используемом спектрометре излучений человека, а также будет проведена оценка динамики формирования дозы внутреннего облучения у обследуемого персонала. Данные мероприятия позволят в дальнейшем снизить неопределенность учета и контроля индивидуальной эффективной дозы внутреннего облучения персонала АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина».

## СОВРЕМЕННАЯ НАУКА «РАДИОЛОГИЯ» ГЛАЗАМИ ШКОЛЬНИКА

Ш.А. Ахмедов

*Школа 41 им. Г.А. Тарана, г. Москва*

Меня зовут Шахрияр Алишеревич, мне 12 лет, и я учусь в Московской школе №41. Школа носит имя легендарного лётчика, героя Советского Союза, майора Григория Алексеевича Тарана. Из школьной программы, на сегодняшний день, для меня видятся наиболее перспективными такие предметы, как: физика, химия, биология и экология. Мне очень нравится медицина. Я уверен, что в будущем стану хирургом. Летом этого года я ездил в Сочи, город Адлер, где прошел обучение в высокотехнологичном Парке науки и искусства «Сириус», по дополнительной общеразвивающей программе «Экспериментальная биология».

Выбирая направление для будущего школьного проекта по биологии, мы с куратором решил взять тему – «Потенциал Мирного Атома в современной Российской и мировой медицине», но уже на стадии постановки задач мы столкнулись с серьёзной информационной ограниченностью и недостоверностью сведений в открытых источниках сети интернет, телевизионных и социальных образовательных программах для подростков. В связи с этим мы решили провести своё исследование в рамках школьной программы и выявили три основные исследовательские проблемы:

1. Современные школьники очень мало знают о радиации, о радиационной гигиене и радиационной безопасности. Как правило, это не всегда достоверные, трагические и мифические факты по событиям Чернобыльской катастрофы 1986

года, информация из сети Интернет, памятные тематические школьные и внешкольные мероприятия, сюжеты из зарубежных художественных фильмов и компьютерных игр.

2. В школах мало рассказывается про позитивный технический потенциал ядерной энергии. Исключительно в федеральных программах новостей, в социальных сетях организаций, занимающихся его технической и технологической разработкой (Росатом).

3. Очень мало доступной и понятной информации о современных возможностях радиационной медицины, о её основных формах и инновационных направлениях.

На материале нашего выступления мы раскрываем способы и подходы к решению поставленных выше задач и описываем наш эксперимент по популяризации темы «Потенциала Мирного атома в современной Российской и мировой медицине» в подростковой, школьной среде.

Я очень рад за саму возможность представлять поколение молодых ученых на международной Школе-конференции «Ильинские чтения» и по возможности хотел бы лично подписать книгу «Реалии и мифы Чернобыля» у автора и познакомиться с родоначальником направления «Радиационная медицина», академиком РАН, д.м.н., профессором Леонидом Андреевичем Ильиным. Спасибо!

#### **Источники**

1. Мирный атом в сельском хозяйстве и медицине и что такое профайлинг [https://elementy.ru/events/435079/Kurilka\\_Gutenberg\\_a\\_Obninsk\\_Mirnyy\\_atom\\_v\\_selskom\\_khozyaystve\\_i\\_meditstine\\_i\\_chno\\_takoe\\_profayling?archive=2&evdate=1491166800&period=m&prjid=21093](https://elementy.ru/events/435079/Kurilka_Gutenberg_a_Obninsk_Mirnyy_atom_v_selskom_khozyaystve_i_meditstine_i_chno_takoe_profayling?archive=2&evdate=1491166800&period=m&prjid=21093)

2. В Обнинске открыли Центр высокоточной радиологии для лечения рака <https://www.ntv.ru/novosti/1977565/>

3. Ильин Л.А., Реалии и мифы Чернобыля

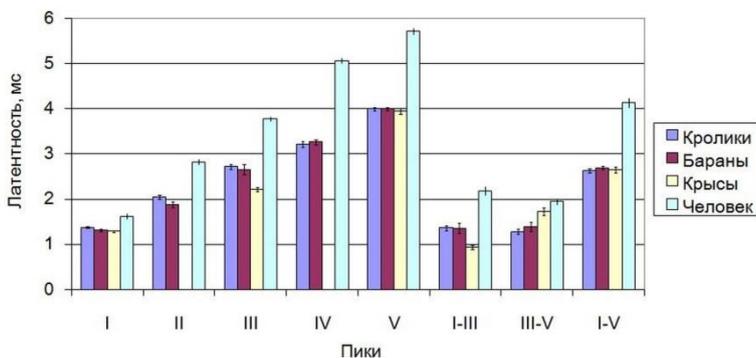
#### **ЛАТЕНТНЫЕ ПЕРИОДЫ ПИКОВ АКУСТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА**

И.А. Веселовский, Д.Б. Комаров, А.С. Прокофьева

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

При изучении действия экстремальных факторов физической природы на биологические объекты одной из основных задач является экстраполяция данных с лабораторных животных на человека. Важным аспектом этого вопроса является накопление статистических данных о показателях функционального состояния исследуемого органа (или системы органов) у различных видов животных и человека в условиях нормы, без какой-либо дополнительной нагрузки. В нашей работе проводилось исследование слухового анализатора с использованием

метода акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) и аппарата «Neurotask МЕВ-9400» (Япония). Работа проводилась на трех видах взрослых животных: кролики (80 особей), бараны (40 особей) и крысы (55 особей, белые беспородные). Звуковой стимул с уровнем звукового давления 100 дБ подавался с частотой 10 Гц в количестве 2000 предъявлений. При записи АСВП животных мягко фиксировали на станках с целью снижения артефактов от двигательной активности. Предъявление стимула осуществлялось на фоне нормальной активности. Запись АСВП проводилась у 10 добровольцев в тех же условиях, что и запись на животных. Сравнение полученных данных проводилось с использованием параметрического критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1** Средние значения латентных периодов пиков АСВП у животных и человека

Примечание: \* - наличие достоверных различий в показателе по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ) между человеком и тремя видами животных

Полученные нами результаты исследования для каждого вида животного (крысы, кролики, бараны) соответствуют литературным данным. Их анализ выявил, что показатели латентных периодов пиков АСВП у выбранных видов животных схожи. Этот факт может служить основанием для уменьшения разнообразия видов животных при проведении исследований. Следовательно, выбор более подходящей модели можно проводить, исходя из конкретных условий проведения эксперимента.

Полученные результаты показателей АСВП у добровольцев сопоставляли с соответствующими данными литературы по АСВП у людей. Сравнение показало отсутствие статистически значимых различий между ними.

При анализе показателей латентности пиков у животных и человека были выявлены статистически значимые различия. Значения латентности пиков ответа у животных ниже, чем у человека, что свидетельствует о более быстрой обработке и проведении сигнала по нервным путям. Следует отметить, что эта разница

проявляется на всех пиках (рис. 1). Подобный анализа показателей АСВП (крысы, бараны, кролики) в литературе не представлен. В литературе существует описание сравнения показателей АСВП только между приматами и человеком.

Представленные результаты могут быть учтены при разработке коэффициентов переноса соответствующих данных с животных на человека.

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ВЫВОДЕ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ

А.Б. Майзик<sup>1</sup>, Ю.В. Гушина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «ВНИИНМ имени академика А.А. Бочвара», г. Москва  
<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

### Введение

В настоящее время в России имеется более 1500 предприятий ядерного комплекса, хранилищ радиоактивных отходов и предприятий, работающих с радиоактивными веществами, которые будут выводиться из эксплуатации, производственные помещения дезактивироваться, а территории санитарно-защитных зон этих объектов рекультивироваться [1]. Следует отметить, что в ходе проведения комплексных работ по выводу из эксплуатации радиационно опасных объектов (РОО) необходимо обеспечить радиационную безопасность персонала, населения и защиту окружающей среды.

Существует четыре основных варианта вывода из эксплуатации РОО: *реновация* объекта и площадки с последующим их использованием по прямому назначению; *конверсия* – изменение целевого назначения объекта; *консервация* – долговременное хранение (захоронение); *ликвидация* объекта и реабилитация территории с последующим общепромышленным использованием.

Сценарий работ по выводу из эксплуатации РОО определяется предварительным проведением комплексного инженерно-радиационного обследования (КИРО). Проведение расчётных исследований, основанных на результатах измерений, должно показать наиболее оптимальный сценарий удаления основных дозообразующих элементов в исследуемом объекте. Проведение таких оценок позволяет наиболее эффективным образом спланировать проведение работ на объекте на основе ОСПОРБ-99/2010 и оценить необходимую радиационную защиту, установленную НРБ-99/2009 [2]. По результатам КИРО принят вариант ликвидации объекта и рекультивации площадки застройки до состояния, обеспечивающего использование территории с учётом ограничений накладываемых нахождение площадки в границах СЗЗ предприятия.

**Цель работы** – разработка программы проведения работ по выводу из эксплуатации РОО на основе системы взаимодействия эксплуатирующей и других

организаций для обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и защиты окружающей среды.

**Объектом исследования** являлись помещения выводимого из эксплуатации корпуса «Б» АО «ВНИИНМ» после выполнения дезактивационных работ. Корпус представлял собой отдельно стоящее шеститажное здание, в котором выполнялись экспериментальные работы с использованием различных ядерных материалов, радиоактивных веществ и источников ионизирующих излучений (ИИИ). Отличительной особенностью поверхностного радиоактивного загрязнения оборудования и помещений корпуса «Б» являлось загрязнение долгоживущими альфа-излучателями – преимущественно изотопами плутония, америция и др., обладающих высокой ионизирующей способностью. В корпусе «Б» также имелись помещения, где радиоактивное загрязнение проникло вглубь строительных конструкций через неплотности сливных спецсистем в перекрытиях этажей, а также в результате проливов и просыпей радиоактивных веществ, которые, как правило, имеют место при любых технологиях обращения с радиоактивными веществами в открытом виде.

### **Материалы и методы**

Дезактивационные работы проводились ООО «Квант» совместно с ФГУП «РАДОН» при научно-техническом сопровождении со стороны АО ФЦЯРБ и ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буназяна ФМБА России. Учитывая, что заказчиком работ по выводу из эксплуатации корпуса «Б» являлась Госкорпорация «Росатом», а также тот факт, что работы предстояло проводить на территории эксплуатирующей организации АО «ВНИИНМ», перед началом проведения между ООО «Квант» и АО «ВНИИНМ» было заключено Соглашение о взаимодействии, разграничивающее компетенции сторон при проведении работ по выводу из эксплуатации корпуса «Б».

Работы по выводу из эксплуатации включали следующие этапы: 1 этап – подготовительный, включающий организацию санитарно-пропускного режима; 2 этап – основной – удаление химреактивов, чистых отходов и дезактивация помещений; 3 этап – заключительный – демонтаж строительных конструкций всего здания и реабилитация территории, на которой располагался корпус «Б».

Для осуществления радиационно-безопасного вывода корпуса из эксплуатации деятельность АО «ВНИИНМ» и ООО «Квант» была направлена на достижение следующих основных целей: создание условий деятельности людей, отвечающих требованиям НРБ-99/2009; установление контрольных уровней воздействия для облучения от техногенных источников излучения; организация радиационного контроля и мероприятий по радиационной защите [3].

### **Результаты и выводы**

В ходе проведения работ по выводу из эксплуатации исследовательского корпуса, расположенного в условиях плотной жилой застройки г. Москва, была обеспечена безопасность персонала, населения и защита окружающей среды.

Успешно реализованы системы взаимодействия эксплуатирующей организации и организации-исполнителя работ по выводу из эксплуатации РОО. Обоснован и успешно применён комплекс защитных барьеров, препятствующих попаданию радионуклидов в окружающую среду при проведении работ.

### Список литературы

1. Коренков И.П., Шандала Н.К., Лашенова Т.Н., Соболев А.И. Защита окружающей среды при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов. М. изд. Бином, 2014, 448 с.
2. Блохин П.А. Расчетное моделирование радиационных характеристик объектов ядерной техники на заключительных стадиях их жизненного цикла: Дис. канд. техн. наук: 05.14.03 / П. А. Блохин. ИБРАЭ РАН. – М., 2019. – 120 с.
3. Майзик А.Б., Кузнецов А.Ю., Цовьянов А.Г., Коренков И.П., Лашенова Т.Н. [Текст] / Организационно-методические подходы при выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов // АНРИ. – 2017. №1 (88). - С.55-61

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛОНИЯ В ОБРАЗЦАХ КОСТНОЙ ИЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Е.А. Дашанова, О.А. Дорохова, Е.А. Корнева, А.М. Полещук

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Полоний – химический элемент, проблема измерения уровней содержания которого в образцах окружающей среды, в т.ч. животного и растительного происхождения, имеет продолжительную историю. Вместе с тем, необходимость корректного определения его в пробах, взятых при проведении радиоэкологических и прочих исследований, представляется актуальной и на сегодняшний день. Измерения содержания полония в биологическом материале могут потребоваться также при выполнении специальных медико-биологических исследований. Интерес, в первую очередь, представляет определение радионуклида полония-210, практически чистого альфа-излучателя с энергией распада 5,305 МэВ. Полоний-210 входит в природный радиоактивный ряд урана-238 (ряд урана-радия). Одним из его предшественников в цепочке распада является радон-222 ( $T_{1/2}=3,82$  сут), который во многих случаях способен как инертный радиоактивный газ быстро покидать место своего возникновения. Имея период полураспада, равный 138,3 сут, полоний-210 является наиболее долгоживущим из встречающихся в окружающей среде естественных изотопов этого химического элемента. Это качество, в сочетании с подвижностью предшественника (радона-222) может приводить к накоплению полония-210 в окружающей среде, и, в свою очередь, создавать существенную дозовую нагрузку на живые организмы, в частности, на человека при поступлении с продуктами питания. Кроме того, в силу известных событий недавнего прошлого проблема определения данного радионуклида вызывает определённый общественный резонанс.

В настоящее время имеется ряд аттестованных методик измерений содержания полония в пробах окружающей среды и биологического материала. Все они основаны на классическом подходе – определении полония по методу бестокового осаждения на металлическую мишень (материал мишени – серебро, никель, медь, нержавеющая сталь) с последующим измерением на альфа-радиометрах или спектрометрах альфа-излучения. На основе этого метода метрологической службой ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в сотрудничестве с лабораторией дозиметрии инкорпорированных радионуклидов были поставлены и аттестованы методики измерения активности полония (1) в пробах экскретов (моче и кале) с радиометрическим окончанием (измерения на альфа - радиометрах) и (2) в пробах биологических тканей со спектрометрическим окончанием (измерения на альфа-спектрометрах). Поскольку полоний оседает на мишень в значительной степени, но не полностью, химический выход при использовании радиометрической методики контролируется посредством анализа модельных проб с использованием аттестованного раствора полония-210. Проблемой при анализе биологических тканей является летучесть полония, исключающая использование метода сухого озоления. Причём, даже в процессе проведения мокрого озоления пробы, необходимо следить за температурой этого процесса, поскольку потеря радионуклида можно ожидать при нагреве свыше 75°C. Для оценки таких потерь необходимо при проведении радиохимического анализа использовать радиоактивные метки. В случае полония это изотопы полоний-208 или полоний-209. С использованием такого подхода была аттестована методика определения полония в образцах костной или мягких тканей. При необходимости проба предварительно измельчается с использованием вибрационной микромельницы Pulverisette 0 с размольной гарнитурой из карбида вольфрама при охлаждении пробы жидким азотом. Химическая обработка пробы заключается в выдержке в азотной кислоте (с выпариванием до сухого остатка), многократной обработке смесью азотной кислоты с перекисью водорода до получения светлого остатка желтоватого цвета, обработке хлорной кислотой (HCl). При получении темного раствора после добавления хлорной кислоты обработку азотной и хлорной кислотой повторяют. Все операции по нагреванию пробы проводятся только при температуре не выше 75°C (на водяной бане). Осаждение полония проводится на вращающийся диск из нержавеющей стали (с обеих сторон). Для исключения влияния на осаждение на мишень ионов железа (3+) в раствор вносят аскорбиновую кислоту. Контроль химического выхода полония-210 осуществляется посредством добавления перед началом анализа в пробу известного количества метки – аттестованного раствора полония-209. Измерения счётных образцов проводят с использованием спектрометра альфа-излучения Canberra Alpha Analyst. Все вышеупомянутые методики зарегистрированы в установленном порядке в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений.

С использованием этих аттестованных методик были проведены многочисленные измерения содержания полония-210 в пробах биологического материала различного происхождения. Были проанализированы пробы мочи,

секционного материала для лиц из населения. Зарегистрированные уровни содержания полония-210 соответствуют приводимым в научной литературе. Наиболее трудоёмкими предварительными операциями являются связанные с необходимостью измельчения проб особо прочного костного материала (например, бедренной кости). Также было отмечено, что в ряде случаев, когда образцы костной ткани содержат и мягкую компоненту (красный или жёлтый костный мозг), требуется предварительное разделение (по возможности) и отдельная обработка этих составляющих. При химическом анализе проб отмечено, что для достижения корректных результатов предпочтительна «мягкая» химическая обработка, даже если это будет сопряжено с дополнительными трудозатратами, особенно при исследовании образцов печени (характеризующейся повышенным содержанием железа) и некоторых других объектов.

### **Список литературы**

1. Ампелогова Н.И. Радиохимия полония. М.: Атомиздат, 1976.
2. Уйба В.В., Котенко К.В., Ильин Л.А. и др. Полониевая версия смерти Ясира Арафата: результаты российских исследований / Медицинская радиология и радиационная безопасность. - Т. 60 (2015). - № 3. - С. 41-49.
3. МУК 2.6.1.0032-2006 / ФР.1.31.2011.10339. Методика выполнения измерений активности полония-210 радиометрическим методом после электрохимического выделения из проб мочи: Методические указания по методам контроля (Св-во № 126/4-2006 от 3 ноября 2006 г., ФГУП ГНЦ-ИБФ). - М.: ФМБА России, 2006 г.
4. МУК 2.6.1.0033-2006 / ФР.1.31.2011.10340. Методика выполнения измерений активности полония-210 радиометрическим методом после электрохимического выделения из проб кала: Методические указания по методам контроля (Св-во № 125/4-2006 от 3 ноября 2006 г., ФГУП ГНЦ-ИБФ). - М.: ФМБА России, 2006 г.
5. СТО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 4.21/01-2013 / ФР.1.38.2016.24328. Методика измерений активности полония-210 в пробах биологического материала спектрометрическим методом после спонтанного электроосаждения (Св-во № 2-4/21.01.00087-2013 от 1 декабря 2013 г., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). - М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013.
6. Бахур А.Е., Мануилова Л.И., Овсянникова Т.М. Po-210 и Rb-210 в объектах окружающей среды. Методы определения. «АНРИ» №1 (56) 2009. – С. 29-40.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ПЕРСОНАЛА РЕГИОНАЛЬНЫХ АВАРИЙНЫХ ФОРМИРОВАНИЙ К ДЕЙСТВИЯМ В СЛУЧАЕ РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ

К.Б. Дорджиев, А.В. Леванчук

*ФГУП НИИ ПММ, г. Санкт-Петербург*

Эффективность мероприятий по ликвидации медико-санитарных последствий радиационных аварий (РА) обеспечивается высоким уровнем готовности всех привлекаемых сил и средств к действиям в условиях аварии. Ключевым элементом готовности является профессиональная компетентность персонала аварийных формирований, в том числе нештатных аварийных медико-санитарных формирований учреждений и организаций ФМБА России. Поддержание актуальных специальных знаний, развитие практических навыков и профессиональной мотивации персонала дают возможность в определенной мере компенсировать недостаток опыта работы в непривычных условиях воздействия факторов аварийной ситуации.

Информационное, научно-методическое и экспертно-аналитическое сопровождение деятельности территориальных органов и учреждений ФМБА России при планировании и проведении медико-санитарных мероприятий в случае РА возложено на региональные аварийные медико-дозиметрические центры (РАМДЦ), функционирующие с 2010 года. Одной из задач РАМДЦ является организация и проведение учебно-тренировочного процесса для персонала аварийных формирований в зоне ответственности. С целью его совершенствования в настоящее время разработана и внедряется учебная программа подготовки и переподготовки персонала Северо-Западного РАМДЦ и нештатных аварийных формирований учреждений ФМБА России, привлекаемых к аварийному реагированию в случае возникновения чрезвычайных ситуаций радиационного характера.

Структура программы включает:

- обучение эффективным приемам и способам коллективных действий в режимах функционирования «Повышенная (аварийная) готовность» и «Чрезвычайная ситуация»;
- совершенствование умений и навыков применения средств радиометрического и дозиметрического контроля, специального оборудования, информационного и программного обеспечения;
- получение актуальных знаний и навыков соблюдения мер безопасности при ликвидации медико-санитарных последствий РА.

Подготовка персонала РАМДЦ, нештатных аварийных формирований учреждений и организаций ФМБА России проводится специалистами РАМДЦ в рабочее время в объеме 56 часов, из них лекции занимают 34 часа, практические занятия – 9 часов, самостоятельная подготовка – 9 часов. Темы подготовки сгруппированы в два раздела, по окончании изучения каждого раздела проводится итоговое тестирование.

Для обеспечения учебно-тренировочного процесса разработана первая редакция «Учебно-методического пособия по порядку действий Северо-Западного РАМДЦ, территориальных органов и учреждений ФМБА России по ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций радиационного характера на территории Северо-Западного и Дальневосточного федеральных округов».

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ТРИТИЯ В ГРУНТЕ

Н.А. Еремина

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Тритий – важнейший биологически значимый радионуклид. Тритий является чистым бета-излучателем с низкой эффективной энергией излучения. Пробег бета-частицы трития значительно меньше геометрических размеров клеток, поэтому поражение тритием локализуется возле самого изотопа. Биологическое действие трития усиливается тем, что при его распаде образуется инертный газ гелий, поэтому рвутся водородные связи в живых клетках, а это будет сказываться как на нарушении процесса синтеза органических структур при жизни индивида, так и на наследственности, возможно отдаленной. Из этого следует необходимость контроля за содержанием трития в окружающей среде и продуктах питания, прежде всего вблизи предприятий ядерного топливного цикла, где содержание трития в окружающей среде значительно превышает среднее.

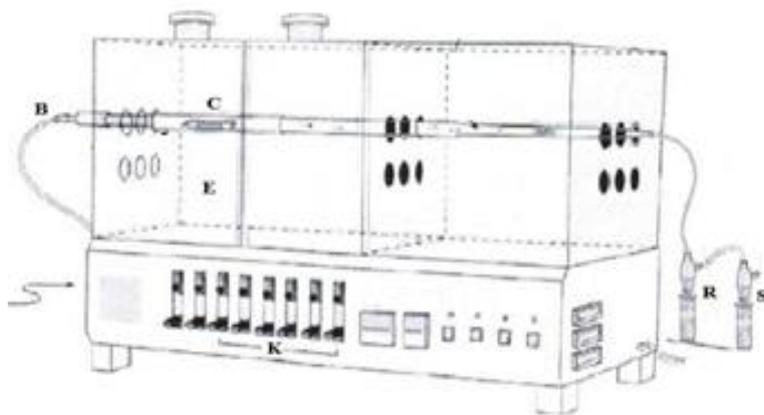
В связи с этим специалистами лаборатории № 22 «Промышленная радиационная гигиена персонала» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России разрабатываются методические указания по методам контроля и определения удельной активности соединений трития в грунте и растительности.

МУК устанавливают порядок определения удельной активности соединений трития в грунте и растительности с применением установки Ruyoluser-6 Trio и метода жидкостной сцинтилляционной спектрометрии жидких проб с применением жидкосцинтилляционного спектрометра Tri-Carb.

В результате подготовки пробы осуществляется переводение соединений трития в жидкую пробу путем сжигания в кислороде твердых проб с дальнейшим улавливанием трития в жидкостных ловушках из азотной кислоты. Данный метод позволяет улавливать до 95% трития из твердой пробы.

Пробы грунта отбирают согласно ГОСТ 17.4.3.01-83 ГОСТ «Охрана природы. Почвы. Общие требования к отбору проб». Пробы почвы отбирают с 2-3 площадок размером 25 м<sup>2</sup> каждая.

Извлечение летучего радионуклида Н-3 выполняют с помощью прибора Ruyoluser-6 Trio. Схема устройства прибора представлена на рис. 1.



**Рис. 1** Схема устройства Pyrolyser-6 Trio

Для каждого типа образца (почва, растительность и др.) в соответствии с инструкцией к прибору Pyrolyser-6 Trio предусмотрен свой режим работы печи, в котором задано время каждой из фаз процесса сжигания пробы: нагрев, выдержка, подача кислорода, завершения цикла.

Пробы помещаются в лодочки из кварцевого стекла С, которые затем перемещаются в центр печи зоны загрузки пробы Е. На трубку устанавливается заглушка В, а к противоположному концу трубки зоны каталитического разложения присоединяется одна или две барботерные ловушки с 20 мл 0,1М раствора  $\text{HNO}_3$ .

Воздух пропускается через пробу, которая постепенно нагревается до максимальной температуры в соответствии с запрограммированным профилем нагрева. До завершения цикла дополнительно к воздуху подается кислород, что обеспечивает полное окисление пробы. Нагрев средней зоны включается автоматически при достижении максимальной температуры в зоне подачи пробы. В зоне каталитического разложения продукты сгорания пробы пропускаются через глиноземный катализатор с платиновым покрытием, нагретым до  $800^\circ\text{C}$ . Все отмеченные тритием ионы преобразуются в тритиевую воду, которая осаждается ловушками с азотной кислотой. Активность Н-3 в ловушках определяется при помощи сцинтилляционного счетчика модели Tri-Carb.

## ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЛИЦ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Д.С. Исубакова<sup>1</sup>, Е.В. Брониковская<sup>1</sup>, О.С. Цымбал<sup>1</sup>, М.В. Халпозова<sup>1</sup>,  
Н.В. Литвяков<sup>1, 2</sup>, Л.Р. Тахауова<sup>3</sup>, И.В. Мильто<sup>1, 3</sup>, Р.М. Тахауов<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>*СБН Центр, г. Северск,*

<sup>2</sup>*Томский НИМЦ, г. Томск*

<sup>3</sup>*СибГМУ, г. Томск*

Северский биофизический научный центр ФМБА России проводит исследование хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови человека. Цитогенетическое исследование, результаты которого были опубликованы в 2014 г., было посвящено оценке частоты и спектра ХА у 657 работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся радиационному воздействию в процессе трудовой деятельности. Они были разделены на 3 группы: работники, подвергавшиеся внешнему ( $\gamma$ -излучение), внутреннему ( $\alpha$ -излучение) и сочетанному облучению [1]. В 2019 г. проведен повторный цитогенетический анализ лимфоцитов крови некоторых работников СХК, участвовавших в исследовании 2014 г. Для всех обследованных работников СХК проведен стандартный цитогенетический анализ частоты и спектра ХА в лимфоцитах крови не менее чем по 300 метафазным пластинкам. Анализировали все виды ХА, распознаваемых без кариотипирования. Для aberrаций хромосомного типа (кольцевые хромосомы, дицентрические хромосомы, полиплоидия) была обнаружена корреляция с возрастом. Анализ зависимости частоты ХА от гендерной принадлежности работников СХК выявил повышенный уровень парных фрагментов хромосом у мужчин. Статистически значимых различий в частоте иных ХА между мужчинами и женщинами не установлено. Показано, что дозовая зависимость для aberrаций хромосомного типа имеет нелинейный (S-образный) вид. Явление гормезиса установлено для aberrантных клеток, aberrаций хромосомного типа и парных фрагментов. Пороговый уровень для повышения частоты ХА зависел от их типа и реализовался в диапазоне 10-200 мЗв. В диапазоне доз 100-800 мЗв отмечалось выраженное плато. После 500 мЗв для дицентрических хромосом и после 800 мЗв для других типов ХА их частота возрастала прямо пропорционально дозе внешнего облучения. Для кольцевых хромосом, аномальных моноцентрических хромосом, aberrантных и полиплоидных клеток дозовой зависимости установлено не было.

Кроме стандартного цитогенетического анализа нестабильных ХА проведено исследование стабильных ХА – CNA (copy number aberrations). Объектом исследования послужила кровь 68 работников СХК, из лейкоцитов которой выделялась ДНК. Выделенная ДНК подвергалась микроматричному анализу на ДНК-чипах высокой плотности «CytoScan™ HD Array» («Affymetrix», США). Исследование было проведено в 2 этапа. На 1-м этапе в образцах ДНК лимфоцитов крови 2014 г. у 68 работников СХК были определены CNA. Так, у 25

из 68 работников СХК обнаружено 43 CNA различных типов: 3 мозаичные делеции, 14 мозаичных амплификаций, 21 делеция и 5 амплификаций. На 2-м этапе исследований в 2019 г. было проведено сравнительное исследование частоты нестабильных ХА и CNA. В исследование были включены 7 из 11 работников СХК, у которых по итогам исследований 2014 г. обнаружены CNA (мозаичные делеции и амплификации). Мозаичная делеция, обнаруженная в 2014 г., сохранилась только у 1 работника. Мозаичные амплификации сохранились у 5 из 6 обследованных работников. У 1 работника СХК, имеющего амплификацию 22-й хромосомы, представленность мутантного клона лимфоцитов в 2019 г. увеличилась в 1,5 раза. У 1 работника СХК мозаичная амплификация короткого плеча 3-й хромосомы спустя 5 лет элиминировалась, других изменений в CNA не наблюдалось.

Таким образом, выявлено, что в индукции ХА определяющим фактором является хроническое внешнее облучение. В крови работников СХК, подвергавшихся сочетанному облучению, частота ХА снижена, по сравнению с работниками, подвергавшихся только внешнему облучению. Для аберрантных клеток, aberrаций хромосомного типа, хроматидных фрагментов и хроматидных обменов дозовая зависимость имеет нелинейный характер. Повторное выявление CNA в лимфоцитах крови работников СХК в 2019 г. свидетельствует о формировании в костном мозге клонов аберрантных клеток, потомки которых обеспечивают наличие аберрантных клеток в крови.

#### **Список литературы:**

1. Литвяков Н.В., Фрейдин М.Б., Халозова М.В. и др. Частота и спектр цитогенетических нарушений у работников Сибирского химического комбината // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 3. С. 283–296.

## **ГЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РАДОНА В ЗДАНИЯХ Г.БАЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ**

Л.Э. Карл

*ФГУП НТЦ РХБГ ФМБА России, г. Москва*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) после проведения ряда исследований в странах ЕС по качеству воздуха в закрытых помещениях, показала, что годовая эффективная доза населения формируется в основном за счет природных источников ионизирующего излучения и до 80% определяется радоном и его дочерними продуктами, которые, доказано, вызывают радиационно-индуцированный рак легкого. [1] Территория г. Балей относится к потенциально радоноопасным. Скорость эксхалляции радона с поверхности земной коры определяется геологическим строением территории.

**Методы исследования, критерии оценки.** В качестве основного средства измерения использовались пассивные экспозиметры РЭИ-4 из комплекта аппаратуры «ТРЕК-РЭИ-1М», размещаемые в обследуемых помещениях на 2-4 месяца в разные сезоны года. Измеряемой величиной являлась объемная активность (ОА) радона, нормируемый показатель эквивалентная равновесная объемная активность радона (ЭРОА<sub>Rn</sub>). В соответствии с [2] в жилых и общественных помещениях среднегодовое значение ЭРОА<sub>Rn</sub> не должно превышать значение 200 Бк/м<sup>3</sup>.

**Целью данной работы** является выявление зависимостей ЭРОА<sub>Rn</sub> в воздухе помещений общественных и жилых зданиях г. Балеи от геологического строения территории.

**Результаты исследования.** В результате измерений получили значения объёмной активности радона в городах Балеи. Провели статистическую обработку данных, результаты представили в таблице.

**Таблица 1. Параметры распределения значений ЭРОА<sub>Rn</sub> в г. Балеи.**

Параметр распределения	г. Балеи
Число измерений N, шт	1372
Среднее арифметическое, Бк/м <sup>3</sup>	194
Стандартное геометрическое отклонение	2,7
Медиана, Бк/м <sup>3</sup>	109
Максимум, Бк/м <sup>3</sup>	2087
Процент превышения 200 Бк/м <sup>3</sup> от общего числа измерений, %	30
Процент превышения 200 Бк/м <sup>3</sup> в помещениях на 1 этаже от общего числа превышающих значений, %	64

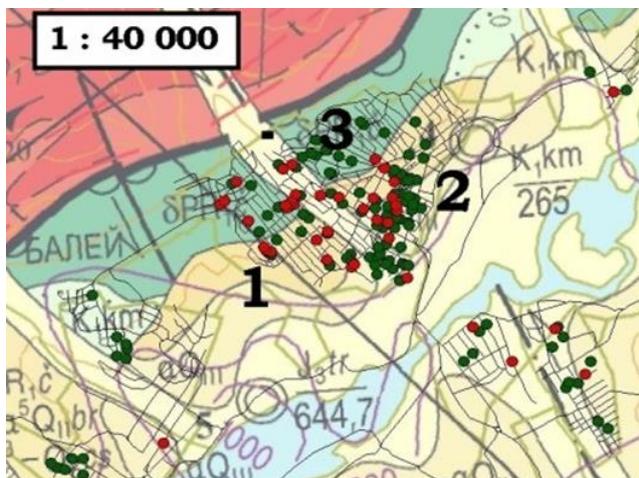
Из таблицы 1 видно, что значения ЭРОА<sub>Rn</sub> распределяются следующим образом: средние значения не превышают норматив 200 Бк/м<sup>3</sup>; максимальные значения ЭРОА<sub>Rn</sub> превышают норматив в 10,4 раз; норматив превышения в 30% случаях от общего числа измерений; превышения на 1 этажах от общего числа измерений составляет 64%.

В предположении, что на поступление радона в здание на 1 этаж достоверно характеризует геологическое строение территории и зависит от минерального состава горных пород в грунте под зданием, содержащих природные радионуклиды, провели анализ поступления радона на 1 этаж в зависимости от разных факторов.

Содержание урана, тория и радия определяется минеральной составляющей горных пород, которые входят в структуру минералов, и могут содержать природные радионуклиды.

Геологическая обстановка территории г. Балеи характеризуется наличием горных пород разного происхождения: и осадочных, и магматических, а также

наличием разрывного нарушения земной коры Осадочные горные породы представлены аллювиальными отложениями неоплейстоценовой эпохи в виде песчано-галечного материала и глинами. Магматические представлены интрузивными горными породами основного состава из группы габброидов раннего протерозоя. Нанесли точки расположения обследованных зданий на геологическую карту г. БалеЙ, представленную на рисунке.



**Рис. 1** Геологическая карта г. БалеЙ (Рутштейн И.Г., 2000 г.) с точками отбора проб в зданиях и делением территории на типы

Территорию города разделяет разрывное нарушение земной коры по направлению с северо-запада на юго-восток. Структуру горных пород на территории г БалеЙ определяют отложения, которые содержат минерал монацит, имеющий в составе природный радионуклид торий-232. Южная часть г. БалеЙ представлена аллювиальными песчано-галечными и глинистыми отложениями в результате действия реки Унда, где происходит аккумуляция обломочного материала с монацитом. Поэтому на этой территории источником выделения радона являются намывные отложения, определяющие основной поток радона. С точки зрения потенциальной радоноопасности территория г. БалеЙ можно условно поделить на 3 типа: тип 1 - территории, где есть геологический разлом, с повышенным выделением радона; тип 2 - территории, расположенные на аллювиальных песчано-галечных и глинистых отложениях, с повышенным содержанием природных радионуклидов (южная часть), сопровождаются повышенными потоками радона; тип 3 - территории, расположенные на горных породах габброидной группы основного состава с фоновым содержанием природных радионуклидов (северная часть).

**Выводы.** Значения ЭРОА<sub>Рн</sub> на 1-х этажах зданий может характеризовать потенциальную радоноопасность территории в зависимости от геологических особенностей территории, и в г. Балеи существенно превышает 200 Бк/м<sup>3</sup>. Территория г. Балеи условно делится на 3 типа с точки зрения потенциальной радоноопасности, что в свою очередь может служить основанием для выбора места строительства новых зданий, а также проведения комплекса противорадиационных мероприятий.

Автор выражает особую благодарность научному руководителю Лащеновой Т.Н. за полученные знания при написании магистерской диссертации, Маренному А.М. и Нефедову Н.А. за предоставление возможности проведения измерений и оказанную помощь в обработке результатов.

### **Список литературы**

2. World Health Organization. Radon and cancer, fact sheet. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs291/en/>

3. Нормы и правила. Нормы радиационной безопасности: НРБ-99/2009: утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 07.07.2009 № 47: введ. в действие с 01.09.2009. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009, – 100 с.

## **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ИМПУЛЬСНОГО ШУМА НА ПАРАМЕТРЫ АКУСТИЧЕСКОГО РЕФЛЕКСА**

Е.А. Кондратьева, С.В. Дроздов, А.Д. Котляр-Шапилов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Актуальность.** Негативная динамика роста заболеваемости профессиональной тугоухости [1] обусловлена как техногенными процессами, связанными с ростом энергоёмкости оборудования, так и отсутствием объективного нормирования, использованием неэффективных средств защиты, а так же недостаточной проработкой медико-технических мероприятий по созданию безопасных условий труда. Особенно остро стоит данный вопрос в контексте принятия новых санитарно-эпидемиологических требований к физическим факторам на рабочих местах [2], в части нормирования шумовой нагрузки на организм в военно-профессиональной деятельности.

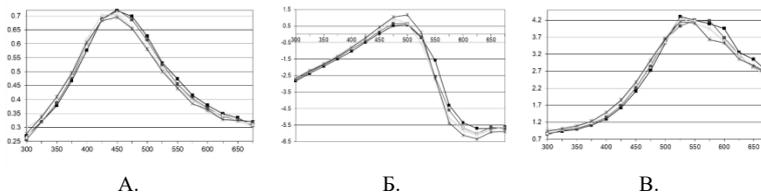
**Цель работы.** Целью настоящей работы является оценка влияния высокоинтенсивного импульсного шума на орган слуха персонала, как изменение порогов акустического рефлекса. В данном пилотном исследовании параметры акустического рефлекса измерялись двухмикрофонным методом для групп воздействия и контроля.

**Акустический рефлекс в оценке состояния слуха.** В соответствии с современными представлениями, информативным диагностическим критерием

заболеваний органа слуха являются характеристики акустического рефлекса (АР) – одновременного рефлекторного сжатия мышц, связанных со слуховыми косточками среднего уха, при воздействии звуков [5]. Под воздействием колебаний звукопроводящего окружения барабанная перепонка подвергается упругим вибрациям, динамические характеристики которых позволяют оценить ее состояние.

Для реализации импедансометрического исследования акустического рефлекса в ФМБЦ был разработан прототип устройства с соответствующим программным обеспечением, позволяющим в автоматическом режиме измерять импеданс барабанной перепонки в зависимости от уровня стимулирующего сигнала [3, 4]. Стимулирующий сигнал подавался ипсилатерально, т.е. в то же ухо, где осуществлялись измерения импеданса барабанной перепонки. В качестве стимулирующего сигнала был выбран тональный сигнал на частоте 1 кГц, в соответствии с принятым международным уровнем [5]. В процессе регистрации АР уровень стимулирующего сигнала изменялся с шагом 5 дБ от минимального значения 75 дБ, до максимального – 95 дБ.

Исследование акустического рефлекса проведено на десяти испытуемых – добровольцах при ипсилатеральной стимуляции на обоих ушах. Из них 7 человек опытной группы (воздействие), которые находились в зоне воздействия и 3 человека контрольной группы, т.е. не подвергшиеся воздействию высокоинтенсивного импульсного шума. Всего было осуществлено три воздействия в течение 3-х дней.



**Рис. 1** Частотные зависимости импедансных характеристик НСП при стимуляции сигналом на частоте 1 кГц. По оси абсцисс – частота, Гц, по оси ординат: А. коэффициент поглощения, Б. реактанс (Y) в единицах  $\rho c$ ; В. резистанс (R) в единицах  $\rho c$ , черный квадрат – стимулирующий сигнал 75 дБ, серый квадрат – 80 дБ, треугольник – 85 дБ, серая звезда – 90 дБ, черная звезда – 95 дБ.

**Таблица 1. Частота встречаемости увеличения порога АР на 10 дБ в опытной и контрольной группе**

Опытная группа	Частота встречаемости увеличения порога АР левое ухо (правое ухо), %			
	До опыта	После опыта 1 (133 дБС)	После опыта 2 (137 дБС)	После опыта 3 (133,2 дБС)
Воздействие	29 (14)	57 (57)	50 (33)	29 (29)
Контроль	0 (0)	33 (33)	0 (0)	0 (0)

**Результаты.** Результаты измерений ипсилатерального акустического рефлекса в обеих когортах представлены в Таблице 1. В опытной группе увеличенный порог АР до опытов зарегистрирован у 29% испытуемых, после воздействия количество испытуемых с увеличенным порогом возросло до 57%. Затем их число снизилось до 50%, а к концу срока наблюдения вернулось к первоначальному состоянию (29% испытуемых с порогом АР выше 85 дБ). В контрольной группе также у части добровольцев (33%) зарегистрировано кратковременное увеличение порога АР, который затем вернулся в исходное состояние (0%). Для групп контроля и воздействия, несмотря на малый размер группы, было отмечено увеличение порога АР после опыта 2 ( $p$ -value < 0.12, Fisher exact test). Пример типовой зависимости коэффициента поглощения ( $\alpha$ ), резистанса ( $Y$ ) и реактанса ( $R$ ) при пятиступенчатой стимуляции тональным сигналом на частоте 1 кГц от 75 дБ до 95 дБ приведен на рис. 1.

**Выводы.** Данное пилотное исследование демонстрирует потенциал метода оценки параметров АР двухмикрофонным методом как нового объективного подхода к прогнозированию возможных изменений в состоянии здоровья. Была проведена оценка влияния высокоинтенсивного импульсного шума на орган слуха персонала, как изменение порогов акустического рефлекса, в ходе которой было показано увеличение порогов АР у опытной группы на длительный период. Зарегистрированное увеличение сдвига АР у значительной части опытной группы, сохраняющееся более суток, может свидетельствовать о наличии воздействия вредного фактора, в то время как значения пикового уровня звука в двух опытах находятся в пределах существующих санитарно-эпидемиологических требований, а только в одном выше. В дальнейшем, для установления новых гигиенических нормативов, регламентирующих нагрузку высокоинтенсивного импульсного акустического воздействия, необходимы более масштабные исследования.

### Список литературы

1. Панкова В.Б., Таварткиладзе Г.А., Мухамедова Г.Р., "Профессиональная тугоухость: новые подходы к диагностике, экспертизе трудоспособности и реабилитации" Медицина экстремальных ситуаций, no. 1 (43), 2013, pp. 25-29.
2. Жданько И.М., Зинкин В.Н., Солдатов С.К., Богомолов А.В., Шешегов П.М. Фундаментальные и прикладные аспекты профилактики неблагоприятного действия авиационного шума // Авиакосмическая и экологическая медицина. Т. 48, №4. 2014. С. 5-16.
3. Богомолов А.В., Драган С.П. Новый подход к исследованию импедансных характеристик барабанной перепонки // Доклады академии наук. Т.454, №1. С. 105.
4. Dragan S.P., Bogomolov A.V., Kondrateva E.A. Mathematical model of polyharmonic signal processing to study the state of the tympanic membrane //

Proceedings - 2016 International Conference on Engineering and Telecommunication, EnT 2016 9. 2016. С. 21-25.

5. Jacob-Corteletti, L. C. B., Duarte, J. L., Zucki, F., Mariotto, L. D. F., Lauris, J. R. P., & Alvarenga, K. de F. (2015). Acoustic reflex on newborns: the influence of the 226 and 1,000 Hz probes. *CoDAS*, 27(3), 223–229. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20152014117>

## ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕЩЕР

С.Н. Кочетков<sup>1</sup>, Ю.С. Бельских<sup>2</sup>, А.Ю. Спасенов<sup>3</sup>, С.Е. Мазина<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>*МГРИ, г. Москва*

<sup>2</sup>*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

<sup>3</sup>*РУДН, г. Москва*

<sup>4</sup>*МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва*

В настоящее время антропогенная нагрузка на карстовые массивы существенно повысилась. Доступность таких объектов для туристических посещений, увеличение потока посетителей, проведение длительных автономных спелеологических экспедиций, создание постоянно действующих объектов разного предназначения в пещерах, вызывает озабоченность экологов и гигиенистов. Контроль радиоэкологической обстановки в карстовых пещерах проводится, как правило, не специалистами в этой области и бессистемно. Проблемы оценки радиационной безопасности пещер и гигиенической защиты посетителей и специалистов, обслуживающих пещеры на постоянной основе, требуют решений, являются актуальной задачей и целью данной работы.

Проведенные за последние годы в Российской Федерации выборочные исследования радиоэкологического состояния отдельных пещер показали, что встречаются случаи повышенных дозовых нагрузок на человека, которые могут быть обусловлены разными причинами. Рассмотрим эти причины более подробно. Известно, что на emanацию радона влияет множество факторов, от структуры массива и близости термальных вод, до морфологии подземной полости. Одним из факторов, влияющих на радиационную обстановку в пещерах, является состав вмещающих пород, который обуславливает формирование повышенного гамма фона в полости за счет содержания природных радионуклидов. В результате растворения и дезинтеграции горных пород, которая осуществляется в основном под действием водных потоков, происходит перенос и накопление глины и глинистых отложений на разных участках пещеры, чаще в донных застойных зонах. Глинистые отложения могут иметь повышенное содержание  $^{226}\text{Ra}$  и  $^{232}\text{Th}$ , продуктами распада которых являются изотопы радона  $^{222}\text{Rn}$  и торона  $^{220}\text{Rn}$ , которые являются газами с атомной массой существенно превышающей воздух, и поэтому могут накапливаться в пещерах, особенно в

замкнутых тупиковых галереях. Выделение изотопов радона  $^{222}\text{Rn}$  и торона  $^{220}\text{Rn}$  возможно также из глубинных вод, которые имеют повышенное содержание альфа-излучающих природных радионуклидов и по разломам и трещинам могут подниматься в пещеры. Существует прямая связь между геологической активностью и интенсивностью выделения радона. Эти процессы требуют отдельного изучения специалистами, но важно то, что выделение радона при этом происходит волнообразно, что также приводит к его накоплению в подземных полостях. Специфика вентиляции полости и ее морфологические особенности могут способствовать как быстрому проветриванию, так и накоплению газов, которое может быть неравномерно и иметь периодический или сезонный характер.

Содержание радона в таких полостях должно контролироваться, причем контроль важно осуществлять интегральным методом, который позволит оценить среднегодовое содержание радона в воздухе. При выявлении повышенных значений, важно провести измерение плотности потока, который даст возможность оценивать потенциальную опасность во времени. Все эти причины могут приводить к формированию дозовых нагрузок на человека, который будет находиться на этих объектах, и причинить реальный вред здоровью. Для исключения такой опасности, в соответствии с требованиями норм и правил радиационной безопасности, такие объекты необходимо контролировать и выявлять потенциальную опасность для человека.

Массовых обследований объектов, расположенных на карстовых массивах, для определения уровня радиационной опасности не проводилось. Контроля интегрального показателя содержания радона на постоянной основе нет ни в одной пещере. На основании разовых исследований в пещерах Российской Федерации и Абхазии показано, что большая часть полостей имеет участки с повышенным радиационным фоном. Так, например, в известняковой пещере Куйбышевская (Абхазия, массив Арбаика) выявлено локальное повышение гамма фона до 65-80 мкР/час. В ряде пещер Краснодарского края массива Алек: Заблудших, Ручейная, Школьная, Девичья, выявляли повышенные концентрации радона до 60 кБк/м<sup>3</sup>, в экскурсионной пещере Воронцовская до 12 кБк/м<sup>3</sup>. В пещерах Крыма, в том числе экскурсионных пещерах Чатыр-Дага, обнаружены участки с повышенной концентрацией радона до 67-98 кБк/м<sup>3</sup>. Такая неопределенность и слабая изученность радиационной обстановки пещер заставляет обратить особое внимание на эту проблему.

В данной работе показаны проблемы при оценке радиационной безопасности пещер и гигиенической защиты посетителей и работников. Постоянный мониторинг радиационного фона, контроль интегральной объемной активности и плотности потока радона позволит оценить полную дозовую нагрузку для человека, и оценить радиационную безопасность пещер.

## АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ЭКСТРЕМАЛЬНОСТИ В ЖИЗНЕННЫХ ЦЕННОСТЯХ ЧЕЛОВЕКА БЕЗ УЧЁТА ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ УРОКОВ РОССИЙСКОЙ (СОВЕТСКОЙ) И МИРОВОЙ ИСТОРИИ

А.А. Маченин

*МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва,*

История России полна тёмных пятен тревожных свидетельств человеческих ошибок и просчётов. Цена ошибки в науке «Радиационная безопасность» – жизнь человека. Десятки, сотни, тысячи и миллионы жизней. Что современное поколение знает о трагических событиях, произошедших на Чернобыльской АЭС 26 апреля 1986 года? Об ошибках и просчётах, повлекших за собой череду тяжелейших экологических и социальных последствий для будущего человечества. Стали ли эти последствия для нас, современников, уроком? Как этот трагический опыт используется в современных образовательных, воспитательных, медицинских и технических прикладных науках и техниках? Как телевизионная, кинематографическая, а также, близкая современной молодёжи, социально-коммуникационная и киберигровая индустрии подают, «продают» и тем самым популяризируют причины и следствия тех трагических событий на ЧАЭС 1986 года? Что мы знаем о людях спасших мир от масштабной радиационной катастрофы ценой собственного здоровья и даже жизни? Об истинном героизме учёных, врачей, военнослужащих, строителей, «ликвидаторах», «биороботах», простых жителях эвакуационных территорий экологической и социальной трагедии. Людей, истинных героев своего и нашего времени.

Не смотря на многочисленные научные и практико-предметные исследования по повышению уровня грамотной информированности и медиаобразовательной мотивированности современной молодёжи в отношении важнейших жизненных социальных направлений, таких как регулярное применение здоровые сберегающих медиатехнологий, сохранности исторической справедливости и правдивости, пропаганды основ безопасности жизнедеятельности и здорового образа жизни человека (подростка) нужно признать, что пока мы, учёные, терпим поражение по многим медийных социально-индивидуальным и общественным информационным и образовательно-познавательным «фронтам». Особенно проигрываем в отношении интернет персональной реализации и медийной зависимости человека (подростка) находясь в условиях образовательного и воспитательного участия школьного учительского и семейного родительского коммуникативного медиарегулирования, медиапланирования, медиапонимания, медиавлечения, медиадоступности и медиаграмотности самого взрослого человека, как важнейший приоритет участия взрослого в жизни ребёнка (подростка). Во многих интерактивных областях и средствах обучения, воспитания, информирования и тем более, в виртуальных областях развлечения и аудиовизуальной самореализации разновозрастных пользователей: учащихся младших, средних, старших и высших профессиональных учреждений, ординаторов и аспирантов по

различным профессиональным медицинским и другим специальностям (принципы науки «Медиаобразование»).

Ключевыми отрицательными аспектами информационной малограмотности разновозрастных аудиторий людей мы видим в слабой медийной пропаганде ценностей семьи и демократического общества. В тотальном популяристическом уничтожении на телевидение, в кинематографе и социально-коммуникативной интерактивной сфере социальных сетей образа грамотного и авторитетного родителя (матери), школьного учителя, единоклассника внутриклассной и внутрисемейной сферы взаимодействия. В потери моральных и этических образцово-героических ориентиров, имён и примеров исторических свидетельств судьбоносных перипетий неоспоримых наставников в жизни каждого подростка вне обстоятельств и времени.

В своём вступительном слове на прошедшей в июле III Международной научно-практической конференции «Радиофарма-2019», академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук Леонид Андреевич Ильин справедливо заметил, что благодаря сегодняшним СМИ современный человек хорошо осведомлён и регулярно следит за событиями из жизни так называемых «звёзд шоу бизнеса», но при этом совершенно не знает обстоятельства судьбоносных событий из жизни своей страны, не помнит имен людей, которые своим жизненным примером, под час за счёт риска (ущерба) своему здоровью, внесли гигантский (важнейший) вклад в развитие российской и мировой сферы здравоохранения и образования, культуры, искусства, науки и техники.

Если ещё более узко сконцентрировать поисковый «кейс» (спектр) на науке «Радиационная безопасность» и свидетельствах чрезвычайных событий на ЧАЭС в апреле 1986 года отметим, что не смотря на открытость, медийность и популярность тем связанных с чрезвычайным происшествием 26 апреля 1986 года, современный человек, подросток, обладает лишь отрывочными и далеко не проверенными медийными данными о ликвидационных условиях и героических людях, свидетелях тех трагических событий, сыгравших ключевые исторические роли в первые, решающие минуты и часы столь масштабного техногенного экологического бедствия. Как говорить: - «Всё начинается со школьной скамьи. Со слов учителя и страниц школьного учебника». Не удивительно, что именно здесь, в школьной практике, мы выявили первые медийные общенаучные упущения. Эти и многие другие вопросы мы рассмотрим на тематическом материале нашего исследования (тезисы статьи):

1. Концепция аспектов и принципов экстремальности в жизненных ценностях современного человека (подростка) без учёта чрезвычайных уроков Российской (Советской) и мировой истории;

2. Проблемные обстоятельства учительских образовательно-воспитательных сценариев и презентаций на тему трагического исторического события (На примере трагедии на ЧАЭС 1986 года);

3. Интернет, как универсальный и оперативный источник текстовой и мультимедийной информации о чрезвычайных уроках Российской (Советской) и мировой истории (На примере трагедии на ЧАЭС 1986 года);

4. Трагедия Чернобыльской АЭС в отражении международного художественного и документального телевидения и кинематографа;

4.1 Российские (советские) и зарубежные документальные фильмы о причинах, следствии и ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986 г;

4.2 Российские (советские) и зарубежные художественные фильмы, основные или второстепенные сюжетные линии которых связанные с темой Чернобыльской аварии 1986 года;

5. Игровые компьютерные симуляторы и интерактивные геолокационные интернет ресурсы позволяющие раскрыть тему о трагедии на ЧАЭС 1986 года (история, на данный момент, в перспективе);

6. Публичная исследовательская научная информация по различным специализациям, где упоминаются событийные факты Чернобыльской трагедии 1986 года;

7. Примеры темы для групповой, индивидуальной, классной и внеклассной работы со школьниками, студентами, ординаторами и аспирантами.

## АНАЛИЗ ЧАСТОТ ВРОЖДЁННЫХ ПАТОЛОГИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДОВ-СПУТНИКОВ АЭС

Н.А. Мысенко<sup>1</sup>, П.В. Ижевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИЯУ МИФИ, г. Москва

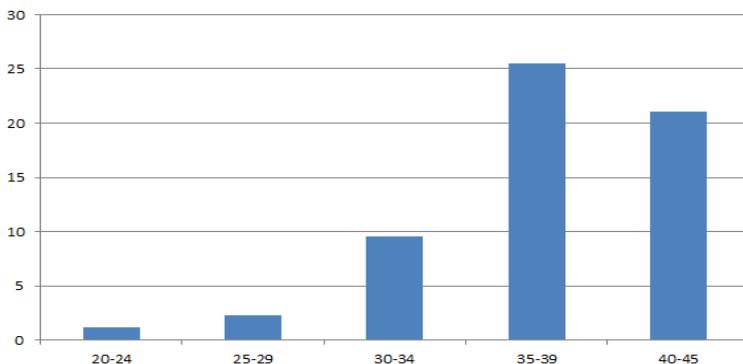
<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

Актуальность и научно-практическая значимость работы обусловлена тем, что врождённые пороки развития (ВПР) уже много лет остаются одной из основных проблем здравоохранения во всём мире. Они являются одной из причин мертворождаемости и смертности новорожденных, приводят к социальной незащищенности семей имеющих больных с ВПР.

**Цель работы.** Анализ частоты рождения детей с ВПР среди населения городов-спутников АЭС.

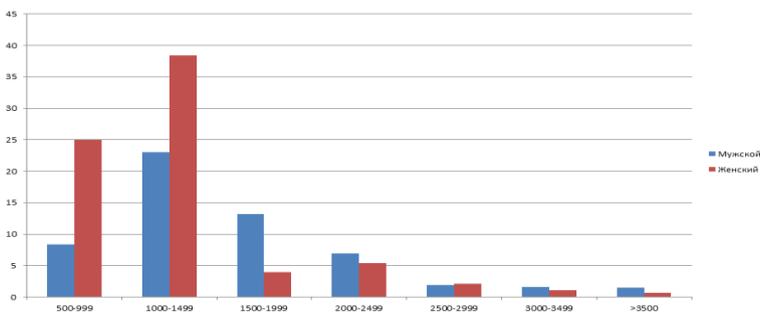
**Материалы.** Сведения из учреждений здравоохранения городов-спутников атомных электростанций Росэнергоатома, которые курирует ФМБА, поступают в лабораторию №38 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России начиная с 2000 года по настоящее время. Собранные за период 2009-2018 гг. информация о случаях ВПР среди новорожденных детей позволила оценить частоты 21-й формы пороков развития в исследованных популяциях. Выбор этих форм ВПР обусловлен тем, что они отнесены экспертами НКДАР ООН к «сторожевым фенотипам», изменение частот которых свидетельствует о неблагоприятном изменении окружающей среды.

**Результаты и обсуждение.** Эта работа была выполнена при подготовке к написанию диплома. В начале работы (январь 2019 года) данные заносились в базу данных. Затем были созданы таблицы с данными о ежемесячной частоте рождения детей у населения 5-ти городов-спутников АЭС. Были составлены таблицы и графики (рис. 1 и 2), иллюстрирующие распределение новорождённых в зависимости от пола, массы тела, пола и возраста их родителей, а также с учётом сведений о форме порока развития у детей.



**Рис. 1** Зависимость частот рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери относительно матерей детей с различными пороками развития

Удалось выявить тенденцию зависимости частоты рождения детей с одним селективным пороком («Синдром Дауна») от возраста матери. По полученным нами данным наблюдается большая вероятность рождения ребёнка с синдромом Дауна у женщин в возрасте 35 лет и старше (рис. 1). Хотя такой результат не противоречит общеизвестным данным, мы считаем их предварительными, планируя увеличить объём выборки за счёт анализа данных за 2000-2008 годы.



**Рис. 2** Распределение детей с врождёнными пороками развития по массе тела (с учётом пола)

При рассмотрении распределения детей с ВПР по массе (рис. 2) следует заметить, что среди всех новорождённых у имеющих недостаток в весе детей, дети с ВПР составляют больший процент. Таким образом, достаточно тяжёлые формы пороков развития приводят к рождению детей раньше срока.

**Выводы:**

1. Наблюдается большая вероятность рождения ребёнка с синдромом Дауна у женщин в возрасте 35 лет и старше.
2. Вероятно, недостаток в массе тела новорождённых и частота рождения детей с ВПР являются взаимосвязанными показателями.
3. Рассмотренные показатели состояния здоровья новорождённых следует учитывать при комплексной оценке экологического риска для населения городов-спутников АЭС.
4. Полученные в настоящей работе данные нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОРОГИ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАК МЕТОД ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

К.Ю. Оськина<sup>1</sup>, С.Е. Охрименко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

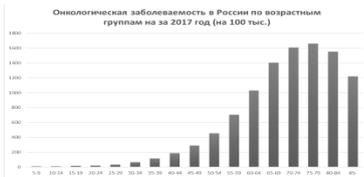
Современное представление о радиационной безопасности базируется на линейно-беспороговой концепции-гипотезе действия ионизирующего излучения [1,2], распространяется на техногенное, природное, медицинское диагностическое облучение (МО). Оценка ущерба доз  $<1$  Зв – эффективная доза ( $E_{эфф.}$ ), риски  $\approx 5,5\%$  на 1 Зв. Дозы всех видов облучения нужно снижать. Но МО отличается: кратковременное, локальное, низкие дозы, высокая интенсивность, формируется длительно. Имеются радиационно-эпидемиологические исследования (РЭИ), подтверждающие рост онкозаболеваний при малых дозах и при МО [3,4]. Дискуссия не закрыта: высока степень неопределённости данных, выход раков в основном у детей, риски не велики, критика достоверности статистических оценок, данные о положительном влиянии малых доз приводит к идее введения «практического порога» (ПП) для малых доз [3,5,16,7]. Дозы МО растут повсеместно. Средняя доза составила: в США – 3 мЗв, Германия – 2 мЗв, и только в России – 0,6 мЗв. В России, в 2017 году проведено 284 млн. процедур ЛД. Отмечен рост КТ – 12,2%. Доля КТ в дозе МО – 50%. Ограничение профилактического облучения до 1 мЗв не влияет на дозы МО. Растёт объём КТ, скрининговых исследований, низкодозовых КТ, изотопных технологий, необоснованных и ошибочных исследований.  $E_{эфф.}$  при КТ 3,2-49,6 мЗв., низкодозовые протоколы снижают дозу в 2,6-6,4 раза, ультра-низкодозовое КТ – 0,7-0,5 мЗв на 1 санирование грудной клетки [8]. Но в ЛД существуют и риски «не облучения» или «недооблучения», которые выше рисков облучения.

Заболееваемость злокачественными новообразованиями существенно зависит от возраста (рис. 1) [10]. Риск спонтанных раков растёт с возрастом, радиогенный - снижается (табл. 1) – «перекрёст» рисков (рис. 2).

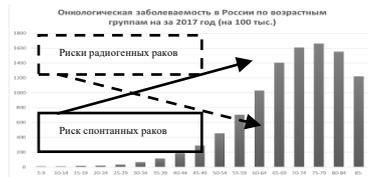
**Таблица 1. Диапазон  $E_{эфф.}$ , соответствующие разным уровням радиационного риска**

Радиационный риск, отн. ед.	Эффективная доза, мЗв (МР 2.6.1.0089-15)		
	До 18 лет	18 – 64 года	65 лет и более
Пренебрежимо малый ( $10^{-6}$ )	<0,01	<0,02	<0,2
Минимальный ( $10^{-6}$ – $10^{-5}$ )	0,01–0,1	0,02–0,2	0,2–2
Очень низкий ( $10^{-5}$ – $10^{-4}$ )	0,1–1	0,2–2	2–20
Низкий ( $10^{-4}$ – $10^{-3}$ )	1–10	2–20	20–200
Умеренный ( $10^{-3}$ – $3 \times 10^{-3}$ )	10–30	20–60	200–500
Существенный ( $3 \times 10^{-3}$ – $10^{-2}$ )	30–100	60–200	–

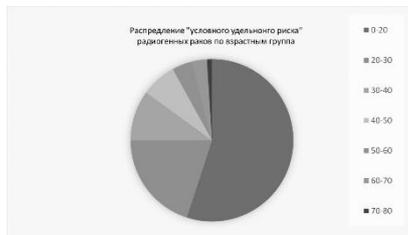
Основные риски МО приходятся на детский и юный возраст. С возрастом должно идти существенное снижение «удельных рисков», и априори можно представить следующим образом (рис. 3). Учитывая неопределённости эффектов малых доз, рост сложных исследований, обратную возрастную зависимость радиогенных и спонтанных рисков, целесообразно разработать ПП для МО, с учётом возрастных групп. Вариант представлен в табл.2. ПП<sub>ср.инд</sub> не являются нормативом. Индивидуальные дозы могут быть и выше. Для индивидуальных доз тоже могут быть свои рекомендательные ПП<sub>инд</sub> (табл. 2).



**Рис. 1** Повозрастная заболеваемость в РФ за 2017 год



**Рис. 2** «Перекрёст» рисков спонтанных и радиогенных раков



**Рис. 3** Снижение «удельных рисков» в разных возрастных группах

**Таблица 2. Возможные ПП средних и индивидуальных эффективных доз\* в ЛД**

Возраст (п лет)	Профилактика (мЗв)	Диагностика ПП <sub>ср.инд.</sub> (мЗв)	Пож. радиогенный риск	Риск спонтанной смертности	Диагностика ПП <sub>инд.</sub> (мЗв)	Накопленная доза к п г. (мЗв) п – выделено
0 – 20	Запрещено	1	$1,30 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-1}$	1	1
20 – 30	Р-графия	2	$1,03 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-1}$ $-1,6 \times 10^{-1}$	10	10
30 – 40	↓	3	$1,54 \times 10^{-4}$		20	30
40 – 50	↓	4	$2,05 \times 10^{-4}$		30	60
50 – 60	↓	5	$2,57 \times 10^{-4}$		40	100
60 – 70	-	10	$0,57 \times 10^{-4}$		50	150
70 – 80	-	20	$1,10 \times 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$ $-1,4 \cdot 10^{-1}$	100	200

\* - средняя эффективная индивидуальная доза облучения – усреднённая взвешенная, по количеству и видам исследований, эффективная доза, приходящаяся на 1 условного пациента в конкретном регионе (страна, область, город), возможно для возрастов в диапазоне >40-60 и более, пороги могут быть увеличены с учётом средней продолжительности жизни, времени реализации заболеваний, учета эффектов адаптивного ответа, гормезис

Таким образом, в основе оптимизации доз МО лежит существенное ограничение облучения, в первую очередь, детских и молодых возрастов, наращивание высокодозовых исследований в старших возрастных группах, группах повышенного риска возникновения спонтанных раков, с учётом ПП облучения. Предложенные уровни ПП носят концептуальный характер, а для их конкретного определения требуются дополнительные дозиметрические и РЭИ исследования.

### Список литературы

1. Публикация 103 Международной Комиссии по традиционной защите (МКРЗ). – Пер. с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. – Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. – 312с
2. Ильин Л.А., Коренков И.П., Наркевич Б.Я. Радиационная гигиена // Учебник, 5-е издание, переработанное и дополненное. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – Москва. –2019.–413
3. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз//Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. - №3. – С. 5-31
4. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians // BMJ. 2013 May 21;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360
5. PaoloF. Riccia, Sujeenthar Tharmalingamb Ionizing radiations epidemiology does not support the LNT model // Chemicо-Biological Interactions. - 301 (2019). – P. 128-140
6. Котеров А.Н. История представлений о нестабильности генома при малых дозах радиации. Научная точка вероятно поставлена//Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014 г. - №1. – С 5-19

7. «Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты» под редакцией Л.А. Булдакова, К.С. Калистратова. – М.: Информ – Атом. – 2005.- 246 с.

8. IAEA Safety Standards for protecting people and environment. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide – Vena. –2015. – 318 с.

9. Vasilueva J., Морозов С. П и соавт. Актуальность проблемы. Позиция и рекомендации МАГАТЭ (доклад) / Межведомственный круглый стол применение принципа обоснования в медицинской практике в РФ. – Москва. - ГБУЗ города Москвы Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы. – Москва. - 3 апреля 2019 г.

10. Каприн А.Л. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена

## РАСЧЕТ ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ ОТ ТРИТИЯ НА ПЕРСОНАЛ И НАСЕЛЕНИЕ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА НОВОГО РЕАКТОРА ВВЭР ТОИ (КУРСКАЯ АЭС-2)

П.П. Сурин

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Тритий является природным радионуклидом, который образуется в результате взаимодействия космического излучения с верхними слоями атмосферы. Кроме природного трития в биосфере присутствует техногенный тритий, появившийся в результате ядерных испытаний 1945-1980 гг., а также в результате работы ядерных установок. На современной стадии развития атомной отрасли основным источником образования техногенного трития являются атомные станции.

Основным источником поступления техногенного трития в организм человека является выброс и сброс трития в окружающую среду. Основным путем поступления трития в организм персонала АЭС является ингаляционное поступление при проведении плановых ремонтных работ в помещениях, содержащих тритиевые среды (гермообъем, помещения бакового хозяйства). Основным источником поступления трития в организм населения является выброс из вентиляционных труб и/или брызгальных бассейнов (выход трития из технологических сред в результате испарения) и сброс (вывод дебалансных вод первого контура при заполнении бакового оборудования).

Как показала практика, при эксплуатации и проектировании АЭС наблюдаются несколько проблем:

- Отсутствие методик расчёта активности трития в технологических системах, в сбросе и в выбросе АЭС;
- Отсутствие методики оценки влияния трития на персонал и население.

Данные проблемы решены созданием расчетных моделей переноса и накопления трития в технологических системах АЭС, а также расчетного метода прогнозирования дозовых нагрузок на персонал и население. Нами разработана модель расчёта активности трития в технологических системах АЭС с реактором типа ВВЭР и проведена верификация модели на основе измерений активности трития в технологических системах действующей АЭС с реактором ВВЭР-1000 (Балаковская АЭС). На основе модели расчета активности создана методика «Оценка накопления и распространения Н-3 и С-14 в технологических схемах АЭС».

Кроме того, проведено сравнение значений дозы, полученных согласно рассчитанной активности трития в воздухе помещений АЭС, с дозой на персонал и население в результате измерений трития в пробах мочи персонала и населения. Результаты сравнения показали хорошую сходимость результатов, тем самым доказав применимость модели расчетов активности трития на АЭС с реактором типа ВВЭР и обусловленных тритием дозовых нагрузок.

Верифицировав модель расчета активности трития в технологических системах АЭС и метод расчета дозы от трития для персонала и населения послужили основой для создания методик:

- Методика МТ 1.1.4.02.999.1618-2019 «Оценка дозовой нагрузки от трития и радиоуглерода для персонала и населения»;
- Методика МТ 1.1.4.02.1617-2019 «Оценка накопления и распространения трития и радиоуглерода в технологических схемах атомных станций».

Данные методики согласованы с АО «ВНИИАЭС», Ростехнадзором, ФМБА России, ФБУ «НТЦ «ЯРБ». Методики утверждены в АО «Концерн Росэнергоатом» Первым заместителем Генерального директора по эксплуатации АЭС Шутиковым А.В.

С применением указанных методик выполнена оценка активности трития в первом контуре, баковом хозяйстве, использующимся для хранения и транспортировки тритийсодержащих вод, бассейне выдержки и перегрузки, в сбросе и выбросе АЭС с проектируемым реактором ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2).

Результаты расчетов согласуются с проектными и литературными данными.

Результат оценки дозы от трития для персонала АЭС с ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2) показывают, что большую дозу персонал получает во время нахождения в гермообъеме при проведении плановых ремонтов. Данный факт связан с объединением вод надреакторного пространства и вод бассейна выдержки и перегрузки. Максимальная доза на персонал составит менее 1 мЗв/год. При данном значении дозы отсутствует необходимость дозового контроля.

Результаты оценки дозовой нагрузки от трития на население, проживающего вблизи АЭС с ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2) показывает незначительные дозы на население при условии, что население потребляет пищевые продукты местного производства. Основным источником формирования

дозы на население является сброс тритийсодержащих вод АЭС с ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2) и составляет для критической группы населения (дети в возрасте до года) 3,2 мкЗв/год, что меньше значения дозы, на которое распространяются требования НРБ-99/2010 (10 мкЗв/год и более).

Результаты оценки активности трития в технологических системах и расчеты дозы показали, что тритий, образовавшийся на АЭС с реактором ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2) не представляет опасности для персонала и населения. Но проект АЭС с ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2) имеет особенность, которая заключается в ограничении объема сбросных вод, и тем самым ограничивает активность трития в сбросе. Данный факт может привести к увеличению активности трития в первом контуре и как следствие в гермообъеме, что приведет к увеличению дозы от трития при плановых ремонтах или превышению ДОА в гермообъеме. Для нормальной эксплуатации АЭС с ВВЭР ТОИ (Курская АЭС-2) требуется оптимизация проекта и/или нормативной документации в области обращения тритийсодержащими водами.

## ПРОТИВОАВАРИЙНЫЕ УЧЕНИЯ НА ОБЪЕКТЕ ЯДЕРНОГО НАСЛЕДИЯ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ

И.К. Теснов, Л.С. Богданова

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

В рамках более чем 10-летнего сотрудничества с Государственным Управлением Норвегии по ядерной и радиационной безопасности (НРПА) силами Аварийного медицинского радиационно-дозиметрического центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России были организованы и проведены три полномасштабных учения по вопросам готовности учреждений ФМБА России к ситуациям с радиационным фактором на технической территории пункта временного хранения отработавшего ядерного топлива (ОЯТ) и радиоактивных отходов в губе Андреева.

В 2005-2007 гг. в рамках проектов по совершенствованию медицинских и радиологических аспектов противоаварийной готовности и реагирования на объектах СЗЦ «СевРАО» была проведена противоаварийная тренировка на пункте временного хранения ОЯТ в губе Андреева, основное внимание в которой было сфокусировано на медицинских вопросах реагирования, в т.ч. оказание неотложной помощи пострадавшим.

Принципиально важным элементом всех проводимых учений является раннее оповещение об условной радиационной аварии МАГАТЭ и сопредельных скандинавских государств, отрабатываемое в режиме реального времени.

В 2016 г. в отделении губа Андреева СЗЦ «СевРАО» – филиала ФГУП «РосРАО» было проведено исследовательское противоаварийное учение (REE) в ходе которого изучалась эффективность действий участников с использованием современных компьютерных методов моделирования радиационной обстановки.

Впервые в условиях аварийной ситуации применён разработанный специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России компьютерный код EasyRAD. Также изучалась психологическая подготовленность персонала предприятий и медицинских работников к ликвидации последствий радиационной аварии при вывозе отработавшего ядерного топлива. Это стало началом учений серии «Docking».

17-18 октября 2018 г. в отделении губа Андреева СЗЦ «СевРАО» – филиала ФГУП «РосРАО» состоялось противоаварийное учение с международным участием «Организация и отработка взаимодействия органов управления и сил Госкорпорации «Росатом» и ФМБА России при радиационной аварии на объекте по обращению с ОЯТ» («Docking-2018»).

Проведенные в рамках учения мероприятия по работе с населением способствовали повышению информированности населения по вопросам радиационной безопасности в случае радиационных аварийных ситуаций.

В ходе учений отработывались вопросы проведения мониторинга радиоактивного загрязнения акватории моря с применением робототехники и выполнением водолазных работ. Отработана инновационная технология дезактивации территории (поверхностей) на основе распыления полимерных покрытий.

Проведение учения «Docking-2018» позволило:

- Продемонстрировать работу систем управления и аварийного реагирования СЗЦ «СевРАО» и учреждений ФМБА России при возникновении условной радиационной аварии.
- Отработать взаимодействие между оператором и регулятором при выработке неотложных решений и рекомендаций по проведению защитных мер в отношении персонала.
- Осуществить практическое выполнение организационных, технических и радиационно-гигиенических мероприятий на ранней стадии условной аварии при обращении с ОЯТ, сопровождающейся радиоактивным загрязнением пострадавших, территории объекта и прибрежной акватории.
- Продемонстрировать высокий уровень организации взаимодействия аварийных формирований аварийно-спасательных формирований Госкорпорации «Росатом» и медицинских организаций ФМБА России при проведении аварийно-спасательных и других неотложных работ.

Учения и тренировки являются одним из ключевых инструментов поддержания противоаварийной готовности и надежным методом проверки и укрепления системы аварийного реагирования ФМБА России в сложных условиях Арктики.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СТОХАСТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОБЛУЧЕНИЯ

М.А. Янишевская<sup>1,2</sup>, А.И. Котикова<sup>1</sup>, Е.А. Блинова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, г. Челябинск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ЧелГУ» г. Челябинск

Одним из наиболее дискуссионных вопросов являются эффекты малых доз ионизирующего излучения. В последнее время появились новые данные, свидетельствующие о повышении риска развития рака и ряда других нераковых заболеваний при облучении в дозах до 100 мЗв [1]. К основным системам защиты клетки от повреждения относятся: репарация ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоза, антиоксидантная и иммунная системы. Известно, что человеческая популяция генетически неоднородна, поэтому эффективность работы систем поддержания целостности генома у разных лиц может существенно варьировать, а, значит, ответ на радиационное воздействие и индивидуальная радиочувствительность могут зависеть не только от пола, возраста и состояния здоровья, но также и от генетических особенностей организма.

В работе проводилось исследование связи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов контроля репарации, апоптоза, клеточного цикла, антиоксидантной и иммунной системы (28 полиморфных участков) с риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) и частотой апоптотической гибели клеток.

Исследование полиморфных участков проводилось у 553 человек, подвергшихся хроническому радиационному воздействию из когорты реки Течи и имеющих реконструированную дозу облучения ККМ по дозиметрической системе TRDS 2016 [2]. Оценка связи ОНП с риском развития ЗНО проводилась у 248 пациентов (медиана дозы облучения ККМ – 0,87 Гр диапазон от 0,002 до 4,6 Гр), имеющих в анамнезе различные виды солидных злокачественных новообразований: рак молочной железы (49 человек), рак кожи (46 человек), рак различных отделов желудочно-кишечного тракта (45 человек), рак матки и яичников (32 человека), рак лёгкого (26 человек). Группу сравнения составили 384 человека, не имеющие рака (медиана дозы облучения ККМ – 0,86 Гр диапазон от 0,001 до 4,2 Гр). Исследование связи ОНП с частотой апоптотической гибели лимфоцитов проводилось у 305 человек (медиана дозы облучения ККМ – 0,361 Гр от 0,001 до 3,39 Гр).

Не было обнаружено статистически значимых связей ОНП с показателями частоты апоптотической гибели клеток. Согласно результатам корреляционного анализа частота апоптотической гибели клеток, не зависела от дозы облучения ККМ, однако наблюдалась слабая положительная корреляция с возрастом пациентов ( $R=0,15$ ,  $p<0,05$ ).

В результате исследования у облученных лиц выявлена связь полиморфных участков rs1952133 гена OGG1, rs2279744 гена MDM, rs2279115 гена BCL2, rs361525 гена TNF $\alpha$  и rs1050450 гена GPX1 с повышенным риском развития рака

и полиморфных участков rs13312840 гена NBS1 и rs1801270 гена CDKN1A с пониженным риском развития рака.

Исследуемые нами гены являются ключевыми в системе защиты клетки от радиационного воздействия, наличие опухоль-ассоциированных аллельных вариантов генов могут способствовать не эффективной работе защитных механизмов клетки, что в свою очередь реализуется в развитии отдаленных эффектов облучения.

#### **Список литературы**

1. С.М. Kitahara, M.S. Linet et al, A New Era of Low-Dose Radiation Epidemiology, *Curr Environ Health Rep*, 2 (3), pp. 236–249 (2015).

2. М.О. Degteva et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River, *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost*, 64 (3), pp. 46-53 (2019).

## Раздел 2. Радиационная биология, физика и химия

### ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИОНОВ УГЛЕРОДА ОТ МОДИФИКАЦИИ ПИКА БРЭГГА НА УСКОРИТЕЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ У-70 ПРИ ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ ПО ТЕСТУ 30-СУТОЧНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Т.А. Белякова<sup>1</sup>, С.И. Заичкина<sup>2</sup>, О.М. Розанова<sup>2</sup>, Е.Н. Смирнова<sup>2</sup>,  
А.Р. Дюкина<sup>2</sup>, Н.С. Стрельникова<sup>1</sup>, С.С. Сорокина<sup>2</sup>, В.А. Пикалов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Физико-технический центр ФИАН, г. Протвино*

<sup>2</sup>*ИТЭБ РАН, г. Пущино*

<sup>3</sup>*НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ, г. Протвино*

Основной проблемой в исследованиях по действию тяжелых ионов на биологические объекты, является то, что величина относительной биологической эффективности (ОБЭ) зависит от многих факторов. Большая часть работ по определению коэффициентов ОБЭ проведена на культивируемых опухолевых клетках, и практически не существует систематических экспериментальных данных при облучении животных *in vivo*. В ряде работ среди нескольких клеточных линий одного вида карциномы печени человека при облучении *in vitro* показан большой разброс коэффициентов ОБЭ в диапазоне 0,5-3 Гр по тесту 10% выживаемости значения изменялись от 2,1-3,3, при этом каких-то различий между фотонами и ионами углерода по влиянию на клеточный цикл и апоптоз не было выявлено [1].

**Цель исследования:** определение коэффициента ОБЭ пучка ионов углерода при облучении мышей в пике Брэгга дозой 6.5 Гр в зависимости от модификации ширины по тесту 30-суточной выживаемости и динамике гибели относительно рентгеновского излучения.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на двухмесячных самцах белых беспородных мышей линии SHK весом 26-34 г. Перед облучением все группы мышей наркотизировали смесью ксилазин-золетил. Медикаментозная иммобилизация была необходима для корректной локализации объектов при облучении в водном фантоме. По две мыши облучали в специальном контейнере размерами 70\*25\*70 мм моноэнергетическим пучком ядер углерода в дозе 6,5 Гр на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ (г. Протвино) перпендикулярно направлению пучка. Энергия пучка на выходе ускорителя составляла 450 МэВ/нуклон. На

экспериментальную установку выводили до  $1,0 \cdot 10^9$  ядер углерода в режиме медленного вывода с циклом 8 с, длительность вывода – 0,6 с. Мощность дозы в пике Брэгга составляла 1,6 Гр/мин. Контрольная группа мышей была облучена в дозе 6,5 Гр рентгеновским излучением на установке РУМ при напряжении 200 кВ и линейной передаче энергии (ЛПЭ) 2 кэВ/мкм при средней мощности дозы 1 Гр/мин (ЦКП «Источники излучения» ИБК, Пущино).

Было проведено три сеанса облучения животных пучком ионов углерода на ускорителе У-70 в 2016-2018 гг. Для обеспечения равномерного распределения дозы по объёму мышей облучение проводили в расширенном пике Брэгга, модифицированном гребенчатыми фильтрами. В первых двух сеансах использовали гребенчатый фильтр из полистирола, который расширял зону максимального выделения энергии до 10 мм [2]. Контейнер с животными размещали таким образом, чтобы начало спада пика приходилось на заднюю стенку, и дозу на тело мыши определяли как среднюю величину по глубине контейнера. Так как при такой глубине облучения доза по телу мыши была распределена недостаточно равномерно, то в третьем сеансе использовали новый гребенчатый фильтр из алюминия, который расширял пик Брэгга до 30 мм. Оценка ЛПЭ ионов углерода во всех трех сеансах была сделана расчётным методом и составляла в модифицированном пике Брэгга в первом и втором сеансе – 100 кэВ/мкм, а в третьем – 39 кэВ/мкм. Для определения различий в значениях ОБЭ в течение 30 сут после радиационного воздействия ежедневно учитывали число павших животных. По итогам наблюдения оценивали 30-суточную выживаемость, динамику гибели и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) погибших от облучения мышей.

**Результаты и обсуждение.** Основным отличием при облучении в модифицированном пике Брэгга во время третьего сеанса было увеличение ширины пика до 30 мм, что позволило полностью покрыть дозой тело мыши, в отличие от условий сеансов №1 и №2, при которых ширина пика Брэгга была 10 мм, а так же сильно отличались значения ЛПЭ частиц: в первом и втором сеансе она составляла 100 кэВ/мкм, а в третьем – 39 кэВ/мкм, однако достоверных различий в динамике выживаемости мышей в экспериментах обнаружено не было. Средняя продолжительность жизни погибших при облучении ионами углерода мышей в первом сеансе составила 9,6 сут, во втором – 6,3 сут, в третьем – 6,8 сут, а при рентгеновском облучении – 15,7 сут. Гибель животных при облучении ядрами углерода начиналась на 3-5 сут после облучения, что может быть обусловлено развитием желудочно-кишечного синдрома, по сравнению с рентгеновским излучением, где гибель начиналась на 10 сут, которые связаны с костномозговым синдромом. Значение коэффициентов ОБЭ при облучении мышей в пике Брэгга было вычислено по интегральному показателю – площади под кривыми выживаемости животных в течение 30 сут: сеанс №1 – 1,6; сеанс №2 – 1,6 и сеанс №3 – 1,4. Кроме этого были вычислены значения ОБЭ по соотношению доз для разных уровней выживаемости мышей, которые изменялись при облучении в пике Брэгга от 1,6 до 2,9. Эти данные демонстрируют насколько

существенны различия в биологических реакциях при действии ионов углерода и рентгеновского излучения на разных этапах развития эффекта, что важно учитывать при сравнении значений ОБЭ.

Таким образом, использование в нашей работе достаточно сложного экспериментального теста *in vivo*, который имеет ряд ограничений по повторению и зависит от множества факторов, показало хорошую воспроизводимость результатов. Было выявлено, что увеличение ширины модифицированного пика Брэгга в три раза и существенное отличие в значении ЛПЭ частиц не влияет на выживаемость мышей, а значения ОБЭ ионов углерода, рассчитанные при облучении в расширенных пиках Брэгга в дозе 6,5 Гр по среднему показателю были равны 1,5, при этом ОБЭ, вычисленная по соотношению доз, приводящих к 50% гибели животных, составила 2,9.

### Список литературы

1. Karger C.P., Peschke P. RBE and related modeling in carbon-ion therapy. *Physics in Medicine & Biology*, Vol 63, №1, 2018.
2. А.Н. Соловьев, А.Е. Чернуха, М.В. Трошина и др. Разработка средств пассивной модификации пучка ионов углерода ускорительного комплекса У-70 для радиобиологических исследований. // *Медицинская физика*, 2016, №4, С.47-54.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТА РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ В СВЕРХВЫСОКОЙ ДОЗЕ НА ЦИТОСОВМЕСТИМОСТЬ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫХ СОСУДИСТЫХ МАТРИКСОВ

В.А. Брумберг, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, Т.Ф. Маливанова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, С.В. Лищук, А.М. Борбат, Е.А. Дубова, А.Е. Махова, Т.В. Карасёва, Е.И. Добровольская, Е.Е. Ломоносова, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Цель.** Изучить эффект радиационной стерилизации в сверхвысокой дозе 30 кГр на цитосовместимость децеллюляризованных сосудистых матриксов, заселенных МСК плаценты.

**Материалы и методы.** Материалом исследования явились аорты лабораторных животных (кроликов и крыс, по три сосуда для животного каждого вида), которые подвергались детергентно-ферментативной перфузионной децеллюляризации по двум протоколам, отличающимся составом реагентов (Протоколы 1 и 2). Эффективность децеллюляризации обоими протоколами оценивали по двум критериям – наличие и число остаточных ядер клеток на препаратах децеллюляризованных матриксов и содержание геномной ДНК в высушенных срезах ткани. Для этого проводили гистологическое окрашивание гематоксилином – эозином, ИГХ на коллаген I типа, окрашивание DAPI и

количественную оценку содержания геномной ДНК. Затем матрикс, децеллюляризованный по наиболее эффективному протоколу, облучали в дозе 30 кГр и заселяли МСК плаценты человека. В качестве контроля необлучённый матрикс заселяли клетками того же типа. Заселение полноразмерных сосудистых матриксов проводили с использованием фибринового геля по методике, описанной I. Kim с соавт. [1]. Для регистрации и подсчёта ядер клеток в препаратах заселённых матриксов, на 1, 3 и 4 сутки культивирования изымали серийные срезы и окрашивали по трём методикам: 1 и 3 сутки – гематоксилин – эозин, DAPI; 4 сутки – иммуногистохимическая пероксидазная реакция с хромогеном диаминобензидином (ДАБ) на маркёр пролиферативной активности Ki67.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с поправкой Данна на множественные сравнения и точного теста Фишера.

**Результаты и обсуждение.** Матриксы, полученные в соответствии с Протоколами 1 и 2, характеризовались отсутствием определяемых ядер клеток. Медиана концентрации ДНК в матриксах, полученных по Протоколу 1, была достоверно ниже, чем в нативных сосудах (контроле) (0,35 [0,25; 0,61] и 5,35 [2,1; 22,9],  $p < 0,01$ ), однако статистически значимых отличий между матриксами, полученными по Протоколу 2 и нативными сосудами, выявлено не было. Таким образом, Протокол 1 способствовал эффективному удалению ДНК из ткани в отличие от Протокола 2. Поэтому в дальнейшей работе использовали аорты кролика и крысы, децеллюляризованные по Протоколу 1.

На оцифрованных изображениях срезов необлучённого матрикса ядра клеток определялись при окрашивании гематоксилином – эозином и DAPI, а в облучённом матриксе были визуализированы ядра клеток на границе между матриксом и фибриновым гелем только при окраске DAPI на 1 сутки культивирования. Кроме того, было показано, что в фибриновом геле проявляется диффузно – очаговое и неравномерное распределение ядер при многократном инъектировании суспензии МСК в гель, в то время относительно матрикса клетки локализованы в исключительно в поверхностных слоях – в разрыхлённой адвентиции и в интиме.

Частота встречаемости Ki67+ ядер на 4 сутки культивирования была достоверно ниже в облучённом матриксе по сравнению с необлучённым матриксом (7,5% и 29,8%, соответственно  $p = 0,0054$ ).

**Заключение.** Результаты настоящего исследования показали, что облучение матриксов в сверхвысокой дозе 30 кГр приводит к потере цитосовместимости тканеинженерных конструкций. Необходимо продолжить изучение эффекта низких доз на цитосовместимость децеллюляризованных матриксов и исследовать влияние других широкоиспользуемых методов стерилизации медицинских изделий на адгезивные свойства матриксов.

### **Список литературы:**

1. I.Kim, S.K. Lee, J.I. Yoon et al. Fibrin Glue Improves the Therapeutic Effect of MSCs by Sustaining Survival and Paracrine Function. Tissue Engineering Part. A 2013. Vol.19:21-22, 2373-2381.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ И ИХ ПРОДУКТОВ ПРИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ**

В.А. Брунчуков, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, И.В. Кобзева,  
Ю.Б. Сучкова, Д.Ю. Усупжанова, А.А. Расторгуева, О.А. Максимова,  
В.Е. Крючихин, С.В. Лишук, Е.А. Дубова, К.А. Павлов,  
В.А. Брумберг, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Цель.** Изучение влияния мезенхимальных стволовых клеток (МСК) плацентарной ткани человека и их концентрата кондиционированной среды (ПКС) на регенеративные процессы кожи у лабораторных животных с МЛП.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки, местные лучевые поражения, кондиционированная среда, клеточные технологии, рентгеновское излучение, кожа, плацента

**Материалы и методы.** В исследовании использовали 80 лабораторных животных (самцы Wistar в возрасте 8-12 недель и массой 210,0±30,0 грамм), рандомизированных случайным образом на 4 группы (по 20 животных в каждой): контроль (К), животные не получали терапию; контроль с введением концентрата культуральной среды (КС); введение МСК в дозе 2 млн на 1 кг; введение ПКС в расчетной дозе 2 млн клеток. Обкалывание производили трехкратно на 1, 14, 21 сутки. Моделировали МЛП проводили на рентгеновской установке в дозе 110 Гр, после чего животных наблюдали 1 раз в неделю до 112 суток после моделирования ожога. Проводили гистологическое (окраска гематоксилином/эозином) и иммуногистохимическое (CD31, CD68, VEGF) исследования. Культивировали МСК по стандартной методике до 3-5 пассажа, осуществляли забор кондиционной среды и концентрировали ее в 10 раз. Иммунофенотип МСК (CD34, CD45, CD90, CD105, CD73, HLA-DR) и жизнеспособность (7-ADD) определяли с помощью проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** При планиметрической оценке измененной кожи животных на 7 сутки отмечалась четко видимая область измененной кожи, очерченной демаркационной линией, с признаками сухого, либо влажного дерматита. Средняя площадь измененной кожи была достоверно ниже в группах К и КС по сравнению с группами Пл и ПКС ( $p \leq 0,05$ ), к 14-м суткам общая измененная площадь кожи в группах К, Пл и ПКС не различалась, тогда как в группе КС она была меньше до

конца эксперимента. С 14 суток эксперимента регистрировалась открытая раневая поверхность кожи во всех группах животных. Динамика уменьшения площади открытой раневой поверхности была одинакова для всех групп до 42 суток исследования. После наблюдали волновую динамику увеличения и уменьшения открытой раневой поверхности кожи во всех группах, кроме КС. На 112 день площадь открытой раневой поверхности в группе ПКС была в 6,7 раз меньше по сравнению с контрольной группой. Полное заживление открытой раневой поверхности кожи в группах КС отмечалось у 40% и ПКС – у 60%, в группе Пл у 20%, а в группе К не было ни одного животного с затянувшимся раневым дефектом. По данным гистологического исследования отмечали уменьшение воспалительных процессов, наличие зачатков волосяных фолликулов и пролиферации сосудов микроциркуляторного русла в группе ПКС в отличие от других групп, в которых эти изменения были не столь заметны.

**Заключение.** Таким образом, применение концентрата кондиционированной среды МСК плаценты (группа ПКС) при тяжелых МЛП у лабораторных животных способствует ускорению перехода раневого процесса в стадию регенерации и эпителизации. Интересно, что в одной из контрольной групп при применении концентрата культуральной среды (группа КС) наблюдали значимое уменьшение площади раневой поверхности по сравнению с другими группами на протяжении всего периода наблюдения. Однако, анализ гистологического и иммуногистохимического исследований не позволяют однозначно утверждать об эффективности применения данного типа терапии.

## СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ $^{89}\text{Zr}$ И АНАЛИЗ ИХ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ

В.Б. Бубенщиков, А.Г. Макичан, А.А. Ларенков

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

В настоящее время одним из перспективных радионуклидов для применения в ядерной медицине является цирконий-89. Благодаря своим ядерно-физическим свойствам он является весьма привлекательным для исследования процессов, характеризующихся медленной кинетикой. В данном случае основными векторами являются моноклональные антитела. Однако для успешного мечения антитела, необходимо введение в структуру молекулы бифункционального хелатирующего агента, который способен образовывать прочные комплексы с  $^{89}\text{Zr}$ . На данный момент дефероксамин (ДФО) является наиболее популярным коммерчески доступным хелатором для  $^{89}\text{Zr}$ . Целью данной работы было сравнение различных методов получения комплексов  $^{89}\text{Zr}$  и анализ их радиохимической чистоты (РХЧ).

На первом этапе нами было проведено сравнение различных методов получения растворов  $[^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -хлорида и  $[^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрата. Для разделения были

использованы in house колонки, заполненные сорбентами или готовые картриджи. Процесс осуществляли одностадийным методом (с использованием смолы TBP, Triskem International) или двухстадийным методом. Для двухстадийного метода использовали последовательно следующие сорбенты: ZR-resin (Triskem International) и Chelex-100 (Sigma-Aldrich) для получения  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -цитрата и ZR-resin (Triskem International) и картриджи Chromafix- $\text{HCO}_3^-$  (Macherey-Nagel) для получения  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -хлорида. Результаты разделения представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Методы получения препаратов  $^{89}\text{Zr}$**

Препарат	Сорбент	Выход
$[^{89}\text{Zr}]Zr$ -хлорид	TBP Resin	95±1%
	ZR-resin + Chromafix- $\text{HCO}_3^-$	91±1%
$[^{89}\text{Zr}]Zr$ -цитрат	TBP Resin	91±1%
	ZR-resin + Chelex-100	91±1%

Далее нами были проведены эксперименты по мечению различных модификаций ДФО (p-Bn-NCS-DFO, DFOM) с использованием растворов  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -цитрата и  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -хлорида, полученных вышеописанными методами. Для определения РХЧ нами были исследованы существующие методы анализа РХЧ комплексов  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -ДФО с использованием  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -хлорида и  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -цитрата [1]. В ходе исследования нами было установлено, что наиболее распространённый метод анализа комплексов  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -ДФО (50 мМ ДТПА/iTLC-SG) в ряде случаев не отражает истинного значения РХЧ. Нами были определены ТСХ системы, позволяющие более точно определять РХЧ исследуемых препаратов: система  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 4% ТФУ (об/об)/ iTLC-SG для определения содержания гидролизованного  $^{89}\text{Zr}$ , система 0,1 М цитрат натрия, pH=5/ RP-18 для определения содержания комплекса  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -ДФО.

В результате проведенного исследования обнаружено, что все исследованные методы разделения (таблица 1) позволяют получать растворы  $^{89}\text{Zr}$  с высоким выходом, а метод получения растворов не оказывает влияния на РХЧ получаемых комплексов  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -ДФО. Для всех исследуемых образцов был разработан метод контроля РХЧ. По результатам экспериментов растворы  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -хлорида показали более высокую эффективность мечения ДФО, чем растворы  $[^{89}\text{Zr}]Zr$ -цитрата.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Образования и Науки Российской Федерации – Государственный контракт № 14.N08/11/0162. Larenkov, A., Bubenschikov, V., Makichyan, A., Zhukova, M., Krasnoperova, A., & Kodina, G. (2019). Preparation of Zirconium-89 Solutions for Radiopharmaceutical Purposes: Interrelation Between Formulation, Radiochemical Purity, Stability and Biodistribution. *Molecules*, 24(8), 1534.

## КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ДОНОРОВ

М.А. Бутолина, К.А. Ветошкин, Н.В. Исаева, Е.Л. Назарова,  
Н.В. Минаева, Ю.С. Змеева, Н.А. Зорина, М.Н. Хоробрых

*ФГБУН КНИИГиЛК ФМБА России, г. Киров*

**Введение.** Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) являются частью гемопоэтического микроокружения и играют важную роль в поддержании пула и регуировке пролиферации и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время перспективными направлениями применения МСК являются трансплантология, гематология, травматология, кардиология, радиационная медицина. Для целей клеточной терапии требуется количество МСК не менее  $1 \times 10^6/\text{кг}$  [1]. С учетом того, что МСК являются минорной популяцией миелокариоцитов (до 0,01% от всех ядерных элементов костного мозга), необходимое число клеток может быть получено только путем их культивирования (экспансии) в условиях *ex vivo* [2]. В связи с этим важно оценить культуральные свойства и функциональную активность клеток в процессе культивирования.

**Цель работы** – оценить культуральные свойства и цитокин-продуцирующую активность МСК костного мозга доноров гемопоэтических стволовых клеток.

**Материалы и методы.** Исследован костный мозг 10 доноров в возрасте от 14 до 38 лет (медиана – 35 лет). Сепарацию ядерных клеток костного мозга осуществляли путем фракционирования на градиенте плотности ( $\rho=1,077$  при температуре  $22^\circ\text{C}$ ). МСК культивировали на внутренней поверхности пластиковых флаконов в среде  $\alpha\text{MEM}$  (StemCells) с добавлением богатой тромбоцитами плазмы (4%), гепарина (Sigma, 2 Ед/мл), L-глутамин 2 мМ (StemCells) при содержании в окружающей среде 5% углекислого газа и температуре  $37^\circ\text{C}$ . МСК идентифицировали согласно критериям Международного общества клеточной терапии (ISCT): адгезии к пластику веретеновидных клеток, наличия иммунологических маркеров CD44, CD105, CD73, CD90, отсутствия экспрессии антигенов CD34, CD45, CD31, CD54, CD117, CD133 и HLA-DR [3]. Иммунофенотипические характеристики МСК определяли методом лазерной проточной цитометрии на анализаторе BD FACS Canto II. Уровни интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) определяли методом иммуноферментного анализа в супернатантах культуры МСК.

Количество колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕ-Ф) оценивали с использованием инвертированного микроскопа на 10 сут культивирования. Время удвоения клеток в культуре рассчитывали по формуле:  $T_{1/2} =$

$T_k \times (\ln 2 / \ln(N_k/N_0))$ , где  $T_{1/2}$  – время удвоения,  $T_k$  – длительность культивирования (в часах),  $N_k$  – количество полученных клеток,  $N_0$  – количество посеянных клеток.

При сравнении результатов применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Значения  $p < 0,05$  расценивали как достоверные.

**Результаты.** Полученные культуры МСК при оценке методом световой микроскопии были представлены однопипными пластикадгезивными клетками веретенновидной формы. Количество КОЕ-Ф составило 7,4-21,7 (медиана – 11,4) на  $1 \times 10^6$  внесенных в культуру миелокариоцитов ( $n=10$ ). Иммунофенотипическая характеристика клеток соответствовала критериям идентификации МСК (экспрессия CD90, CD73, CD105, CD44 более 80%, а CD34, CD45, CD31, CD54, CD117, CD133 и HLA-DR менее 5%).

Динамику роста клеточной популяции определяли по кратности прироста клеток, медиана которой на пассаже №1 (P1) составила 10,7 (6,1-22,1), P2 – 12,7 (7,4-18,3), P3 – 9,1 (8,5-14,0). При этом отмечено увеличение сроков культивирования до достижения клетками моноклона: на P1 медиана – 9,5 (8,0-14,0) сут., P2 – 12,5 (9,0-15,0) сут., P3 – 14,0 (14,0–15,0) сут. Установлено увеличение времени удвоения количества клеток в культуре на каждом последующем пассаже: на P1 медиана составила 52,4 (38,0-90,4) ч, на P3 – 102,0 (47,4-133,6) ч. Выявленное снижение скорости роста статистически значимо ( $p=0,02$ ). Полученные данные можно расценивать как снижение пролиферативной активности клеток и истощение культуры.

Функциональную активность МСК оценивали по уровням продукции цитокинов МСК (таблица 1).

**Таблица 1. Уровни продукции цитокинов МСК доноров (пг/мл/сут)**

Пассаж	ИЛ-1 $\beta$ , медиана (min-max)	ИЛ-2, медиана (min-max)	ИЛ-6, медиана (min-max)	ИЛ-12, медиана (min-max)	ФНО $\alpha$ , медиана (min-max)	TGF $\beta$ , медиана (min-max)
Первичный	0,72 (0,57-0,83)	0,41 (0,37-0,70)	140,03 (82,19-233,25)	0,39 (0,09-0,55)	0,25 (0,14-0,55)	12,61 (5,76-19,59)
P1	0,68 (0,51-0,95)	0,37 (0,26-1,79)	169,65 (124,85-240,46)	0,52 (0,08-0,78)	0,09 (0,05-0,21)	10,62 (4,76-28,91)
P2	0,83 (0,59-1,07)	0,81 (0,22-2,47)	169,98 (126,39-233,95)	0,44 (0,11-0,75)	0,16 (0,04-0,29)	14,37 (5,26-18,11)
P3	0,66 (0,57-1,01)	0,70 (0,29-1,59)	143,22 (123,93-168,52)	0,38 (0,12-0,55)	0,12 (0,03-0,18)	12,61 (6,26-17,01)

Как следует из данных таблицы 1, основные цитокины, продуцируемые полученными в культуре МСК – ИЛ-6 и TGF $\beta$ . Продукция указанных цитокинов определена на стабильно высоком уровне в течение 4 пассажей.

**Заключение.** Проллиферативная активность МСК является достаточной для получения терапевтического количества функционально активных клеток, несмотря на их малое содержание в костном мозге. Установлено снижение митотической активности в процессе культивирования при сохранении цитокин-продуцирующей способности.

### Список литературы:

1. Владимирская, Е.Б.. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии / Владимирская Е.Б. // Онкогематология. – 2007. – №1. – С. 4-16.
2. Космачёва, Е.В.. Стволовые клетки взрослых: проблемы получения, дифференцировки *in vitro*, перспективы клинического применения / Космачёва С.М., Волк М.В., Потапнев М.П. // Медицинские новости. – 2008. – №9. – С. 5-9.
3. Harichandan A. Prospective isolation and characterization of human bone marrow-derived MSCs / Harichandan A., Sivasubramaniyan K., Buhning H.-J. // *Advances in biochemical engineering and biotechnology*. – 2013. – №129. – PP. 1-17.

## ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЗЕЛЕННЫЕ ВОДОРОСЛИ *STICHOCOCCUS BACILLARIS*

Н.Д. Волкова<sup>1</sup>, А.В. Боков<sup>2</sup>, М.А. Коннычев<sup>3</sup>, П.В. Лямкин<sup>3</sup>, С.Е. Мазина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>РУДН, г. Москва

<sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ, г. Москва

Протонное излучение – основная составная часть космического излучения. Обеспечение безопасности космических полетов и перспективы освоения космического пространства человечеством заставляют исследовать механизмы воздействия протонного излучения на биологические объекты. При планировании дальних космических полетов знание эффекта облучения протонами и тяжелыми ионами не менее важно, чем знание действия гамма-квантов. Далеко не все эффекты, которые возникают при воздействии протонного излучения, изучены в достаточной степени.

Высокоэнергетичные протоны проходят через вещество, взаимодействуют с отрицательно заряженными электронами атомов и вырывают их с электронных оболочек. Таким образом, происходит ионизация атомов вещества. В конце пробега энергопотери протонов на ионизацию резко возрастают (пик Брегга). Источником протонов может выступать солнечное и галактическое излучение, некоторые изотопы.

Особую проблему составляют вопросы, связанные с процессами репарации, происходящими в клетках, скорости восстановления численности и структуры популяций, а также устойчивости сообществ и экосистем в условиях воздействия протонного излучения. Анализ сохранения жизнеспособности, скорости восстановления популяции зеленых водорослей *Stichococcus bacillaris Nägeli* и их радиочувствительности после воздействия протонного излучения был целью данной работы.

Для эксперимента использовали культуру зеленых водорослей *Stichococcus bacillaris Nägeli*, полученных из природной среды – входной зоны Новоафонской пещеры имени Гиви Смыр. Клетки наносили на агарозную среду Бристоля в

центр чашки Петри в концентрации, обеспечивающей монослой клеток с целью получить равномерное распределение энергопотерь протонов в облучаемых образцах. Пик Брега при этом оказывался за пределом исследуемых образцов.

Для облучения использовали протонный линейный ускоритель И-2 НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ, энергия протонов 21,6 МэВ с плотностью потока  $5 \cdot 10^9$  протонов/(см<sup>2</sup>·импульс) и числом импульсов от 1 до 300, поглощенные дозы составляли 25 Гр, 75 Гр, 150 Гр, 250 Гр, 750 Гр, 1500 Гр, 3000 Гр. В контроле и эксперименте сравнивали скорость размножения, соотношение клеток разных размеров – молодых клеток, клеток средних размеров и зрелых клеток, готовых к размножению, – что позволило определить состояние популяции. Количество выживших клеток после проведения облучения определяли методом прямого счета с применением светового микроскопа в течение 21 дня. Анализ размеров клеток водорослей проводили при помощи программы Imagero. Строили функции распределения клеток по размеру.

При поглощенной дозе 2500 Гр, выживали лишь единичные клетки, при дозе более 7500 Гр все клетки погибали. Анализ состояния популяции в течение 21 дня после облучения показал, что при поглощенных дозах 25 и 75 Гр достоверных изменений размеров клеток *S. bacillaris* по сравнению с контрольной культурой не выявлено, что свидетельствует о сохранении структуры популяции. При 150 Гр на 3 сутки наблюдалось увеличение количества мелких клеток и снижение числа крупных клеток, находящихся в репродуктивной стадии. Впоследствии функция распределения клеток по размерам приближалась к контрольной.

При поглощенной дозе 750 Гр наблюдалось сокращение количества крупных клеток и незначительное снижение количества средних клеток в первые дни после облучения, далее соотношение между численностью мелких и средних клеток восстанавливалось. К 10-15 суткам после облучения восстанавливалось соотношение между всеми размерными фракциями, однако количество крупных клеток постепенно сокращалось и к концу эксперимента выявлено снижение числа крупных клеток по сравнению с другими фракциями. Выявлено, что наиболее восприимчивы к ионизирующему излучению оказались крупные клетки.

Определена удельная скорость роста популяции, которая снижалась в зависимости от дозовой нагрузки (табл. 1).

**Таблица 1. Изменение средней удельной скорости роста популяции**

***Stichococcus bacillaris***

Доза, Гр	25	75	150	250	750	1500
<i>Stichococcus bacillaris</i> (клеток/сутки)	92,6	82,54	85,71	76,19	44,44	19,05

В ходе проведенных экспериментов была определена радиочувствительность и LD<sub>50</sub> зеленой водоросли *S. bacillaris* к действию протонного излучения, которая составила 0,0013 Гр, а LD<sub>50</sub> 189 Гр.

Таким образом выявлено, что наиболее чувствительны к воздействию протонного излучения клетки, находящиеся в репродуктивной стадии. Удельная

скорость роста популяции снижается при увеличении поглощенной дозы протонного излучения.

## ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТОВ СЕРЕБРА НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ

Е.А. Горбунова<sup>1</sup>, С.В. Кучеренко<sup>1</sup>, Л.М. Лемкина<sup>2</sup>, М.Н. Горбунова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь*

<sup>2</sup>*«ИЭГМ УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь*

<sup>3</sup>*«ИТХ УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь*

Изучение биопленок в настоящее время вызывает огромный интерес исследователей, главным образом, в связи с тем, что этот способ существования бактерий создает большие проблемы в медицинской практике. Способность бактерий формировать биопленки рассматривается в настоящее время как фактор их патогенности. Установлено, что многие хронические инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантированного оборудования (линз, катетеров, протезов, искусственных клапанов сердца), обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхностях этих устройств. Биопленки могут образовываться на различных органах и тканях в организме человека и животных, а также на корнях и других частях растений. Бактерии, живущие внутри биопленок, проявляют значительно более высокую устойчивость – до 1000 раз - к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, что крайне затрудняет борьбу с инфекциями, вызванными различными патогенными бактериями. Исходя из литературных данных [1-3] следует, что способность проникать в биопленки и действовать на расположенные внутри и расселяющиеся бактерии является крайне важным свойством антимикробных соединений, пока, к сожалению, недостаточно исследованным. Повышение эффективности лечения невозможно без тестирования биоцидов на способность проникать в биопленки, действовать на уже сформированные сообщества и угнетать их образование и расселение.

В связи с этим поиск и изучение веществ, которые могут подавлять образование биопленок и убивать бактерии внутри биопленок, является чрезвычайно важной и актуальной задачей антимикробной терапии.

В настоящей работе приведены результаты исследования влияния полисульфона 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида и его серебряного нанокompозита на биопленки *S. epidermidis* 33.

Проведенные ранее токсикологические испытания показали, что гуанидинсодержащий полисульфон и его нанокompозит нетоксичны (ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок >> 1000 мг/кг) и могут использоваться в медицинских целях [4]. Результаты исследований противомикробной активности в показали, что нанокompозит обладает антибактериальной активностью как в отношении грам-положительных, так и грам-негативных микроорганизмов. Установлено, что гибель

*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Micrococcus luteus* отмечена при воздействии концентрации 7,8 мкг/мл нанокompозита. Гибель грамположительной спорообразующей бактерии *Bacillus subtilis* отмечена при воздействии концентрации 125 мкг/мл нанокompозита. Нанокompозит в концентрации 125 мкг/мл также вызывает гибель *Escherichia coli*, в концентрации 62,5 мкг/мл – *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella spp.*

Результаты исследования влияния полисульфона и его нанокompозита на образование биопленок *S. epidermidis* 33 показали, что введение полисульфона АГХ приводит к двукратному снижению биомассы биопленки. Использование его нанокompозита в концентрации 31,2 мкг/мл позволяет практически полностью предотвратить образование биопленки.

Изучение влияния полисульфона и его нанокompозита на уже образованные (в течение 24 ч) биопленки *S. epidermidis* 33 показало, что обработка биопленок сополимером в концентрации 125 мкг/мл и нанокompозитом в концентрации 62,5 мкг/мл приводит к снижению биомассы биопленки вдвое. Введение нанокompозита в концентрации 500 мкг/мл позволяет почти полностью разрушить уже сформированную (в течение 24 ч) биопленку. Было показано, что разрушение образованных биопленок *S. epidermidis* 33 и гибель клеток в них происходит при действии значительно более высоких концентраций нанокompозита, чем те, которые препятствуют формированию биопленок.

Таким образом, были получены новые водорастворимые устойчивые нанокompозиты серебра и полисульфона 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидинийхлорида. Установлено, что полученные нанокompозиты проявляют высокую бактерицидную активность, обладают способностью препятствовать формированию биопленки *S. epidermidis* 33 и разрушать уже сформированную биопленку *S. epidermidis* 33. Такая универсальность противомикробного действия нанокompозита на основе полисульфона 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида делает его перспективным для разработки новых водорастворимых антисептиков, в производстве лекарственных препаратов и нанобиотехнологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-43-590019-р\_а).

### Список литературы

1. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. 1999. V. 284. P. 1318-1322.
2. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents // Nat. Rev. Drug Discov. 2003. V. 2. P. 114-122.
3. Chambless J.D., Hunt S.M., Stewart P.S. A Three-Dimensional Computer Model of Four Hypothetical Mechanisms Protecting Biofilms from Antimicrobials // Appl. Env. Microb. 2006. V. 72. P. 2005-2013.
4. Gorbunova M.N., Vorob'eva A.I., Tolstikov A.G., Monakov Yu.B. New N-allylated monomers in the synthesis of practical valuable high-molecular-weight compounds // Polym. Adv. Technol. 2009. V. 20. № 3. P. 209 – 215.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА МЫШАХ, ОБЛУЧЕННЫХ ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА «АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ»

А.Р. Дюкина<sup>1</sup>, С.И. Заичкина<sup>1</sup>, О.М. Розанова<sup>1</sup>, С.С. Сорокина<sup>1</sup>,  
Е.Н. Смирнова<sup>1</sup>, В.И. Юсупов<sup>2</sup>, В.А. Пикалов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ИТЭБ РАН, г. Пуцино

<sup>2</sup>ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, г. Москва, г. Троицк

<sup>3</sup>НИЦ "Курчатовский Институт" – ИФВЭ, г. Протвино

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по поиску нефармакологических способов лечения различных заболеваний с помощью активации биологического резерва устойчивости к различным повреждающим воздействиям, которые могут привести к генетическим нарушениям, злокачественному перерождению клеток и возникновению дефектов развития у потомства. Исходя из наших многочисленных исследований по действию низких доз ионизирующей радиации на разные объекты *in vitro* и *in vivo* мы предполагаем, что наиболее перспективным для выявления и изучения этого резерва устойчивости является использование феноменов гормезиса или адаптивного ответа, при этом адаптивный ответ может служить способом выявления гормезиса [1].

Известно, что ионизирующее излучение, являясь при больших дозах губительным для живых организмов, в малых дозах может индуцировать положительные биологические процессы и оказывать стимулирующее благоприятное действие на организм, так называемый феномен гормезиса. Феномен адаптивного ответа заключается в том, что предварительное облучение объекта в малых адаптирующих дозах гамма- или рентгеновского излучений приводит к снижению чувствительности к последующему выявляющему воздействию больших доз этих же воздействий. Кроме того, явление, когда адаптирующее и выявляющее воздействия являются факторами разной природы, называется перекрестным адаптивным ответом, или кросс-адаптацией. Перекрестная адаптация, вероятно, является важнейшим биологическим резервом повышения устойчивости организма ко всему комплексу неблагоприятных воздействий окружающей среды, для укрепления здоровья и повышения долголетия. Т.е. перекрестная адаптация может рассматриваться как один из способов активации резерва естественной защиты организма. Поэтому проблема поиска различных агентов физической или химической природы, способных, как и малые дозы ионизирующей радиации, активировать естественную защиту организма, является актуальной.

В последние десятилетия в медицинской практике появилось много различных приборов, действие которых основано на использовании неионизирующих низкоинтенсивных электромагнитных излучений. Наиболее часто используется излучения диодного инфракрасного света и He-Ne лазера, которые обладают биостимулирующим действием, но существующие данные не

позволяют говорить об оптимальных дозах для активации резерва естественной защиты.

В связи с этим целью настоящей работы являлось изучение действия различных физических и химических агентов для активации естественной защиты у мышей, облученных ионизирующими излучениями *in vivo*. В экспериментах использовали белых мышей линии SHK. В качестве физических использовали голод, малые дозы ионизирующего (рентгеновские лучи (0,1 Гр, 0,5 Гр) (ЦКП «Источники излучения» ИБК, г. Пушкино), ускоренные ионы углерода с энергией 450 МэВ/нуклон, (0,1 Гр, г. Протвино)), неионизирующего излучений (двухканальная инфракрасная матрица (850 нм, 22 мВт/см<sup>2</sup>, 10 мин), He-Ne лазер (632,8 нм, 0,7 мВт, 0,16 мВт/см<sup>2</sup>, 15 и 100 с)) и химических агентов – иммуномодулятор CaCl<sub>2</sub> (1г/250 мл воды в течение 6 суток) и противовоспалительный препарат ибупрофен (в/б 10 мг/кг однократно). Через сутки все предобработанные животные были дооблучены ускоренными ионами углерода или рентгеновским излучением в дозе 1,5 Гр по схеме радиационного адаптивного ответа (0,1 Гр+1,5 Гр). Были поставлены следующие задачи: оценка количества цитогенетических повреждений с помощью микроядерного теста, относительной массы лимфоидных органов (тимуса и селезенки) и уровня продукции АФК в цельной крови методом люминол-зависимой зимозан-индуцированной хемилюминесценции с помощью 12-канального прибора Chemilum-12 (Россия). На каждую экспериментальную точку использовали не менее 5 мышей.

Анализ данных по количеству цитогенетических повреждений в полихроматофильных эритроцитах костного мозга показал, что предобработка животных всеми изученными агентами приводила к снижению радиочувствительности при последующем облучении рентгеновскими лучами или ускоренными ионами углерода в дозе 1,5 Гр по сравнению с непредобработанными животными. Предварительное облучение животных рентгеновским излучением в более высоких дозах 0,5 Гр или He-Ne лазером в течение 100 с (40 мДж/см<sup>2</sup>) не приводило к снижению количества цитогенетических повреждений. Аналогичные результаты наблюдаются при анализе клеточности лимфоидных органов. Определение уровня продукции АФК показало, что индекс активации, рассчитанный по отношению индуцированной светоплощади к спонтанной, был достоверно выше у всех предобработанных групп мышей, что говорит об активации естественной защиты по сравнению с группой животных, облученных только в дозе 1,5 Гр. В то же время предварительное облучение животных рентгеновским излучением в дозе 0,5 Гр или He-Ne лазером в течение 100 с не увеличивало индекс активации, по сравнению с непредобработанными животными, т.е. защитный эффект выявляется в одинаковом узком диапазоне доз и коррелирует с образованием АФК.

Таким образом, полученные результаты по исследованию защитных свойств различных агентов на мышах, облученных быстрыми ионами углерода и рентгеновским излучениями, зависят от величины и качества дозы активирующего воздействия, выбранных тканей и методов и демонстрируют

сложную взаимосвязь между первичными сигналами, индуцированными различными агентами, и клеточными реакциями в кроветворных и лимфоидных органах мышей.

#### Список литературы:

1. Балакин В.Е., Заичкина С.И., Клоков Д.Ю., Аптикаева Г.Ф., Ахмадиева А.Х., Розанова О.М., Смирнова Е.Н. (1998) Обнаружение эффекта длительного сохранения радиационного адаптивного ответа в костном мозге мышей. Доклад РАН: 363(6):843-845.

### ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КЛЕТОК НА ФЕНОТИПИЧЕСКОМ УРОВНЕ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО И НЕОИНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЙ

Е.С. Евстратова<sup>1</sup>, В.Г. Петин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

<sup>2</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

Генетическая нестабильность касается таких важных явлений, как радиационный мутагенез, канцерогенез, старение, отдаленные эффекты ионизирующей радиации и ультрафиолетового излучения [1]. К генетической нестабильности относятся хромосомные aberrации, репродуктивная клеточная гибель, снижение эффективности клонирования и гетерогенность среди потомства облученных клеток. Общим свойством различных задержанных эффектов излучения является передача субповреждений отдаленным потомкам выживших после облучения клеток. Состояние нестабильности генома часто предшествует формированию опухоли [1] и сохраняется долгое время после облучения во многих клеточных поколениях [2, 3]. В работе [4] были рассмотрены различные факторы, такие как плоидность клеток, фаза клеточного цикла, транскрипционная активность конкретной области ДНК, метаболическая стадия клетки, ее дыхательная способность и, наконец, потенциальное воздействие эндогенного или экзогенного стресса, которые могут влиять на стабильность генома. Отсроченное формирование колоний клетками, выживающими после воздействия ионизирующего излучения, можно рассматривать как пример фенотипического проявления генетической нестабильности облученной клетки [2, 4]. Недостаточно изученным аспектом этой проблемы является количественное сравнение выживаемости и генетической нестабильности для гаплоидных и диплоидных клеток, выживших после воздействия канцерогенных факторов –  $\gamma$ -квантов,  $\alpha$ -частиц и УФ света.

В качестве объекта исследования были выбраны дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, различного генотипа: дикие штаммы S288C (RAD) и XS800 (RAD/RAD); радиочувствительные мутантные штаммы XS1806 (*rad50/rad50*), XS774-4d (*rad51*) и XS806 (*rad51/rad51*); *g160/2d* (*rad52*) и XS1898 (*rad52/rad52*);

XS1889 (*rad53/rad53*), *g218/7c* (*rad54*) и XS1879 (*rad54/rad54*), XS1935 (*rad55/rad55*), XS1943 (*rad56/rad56*); УФ-чувствительные мутантные штаммы T2 (*rad2/rad2*), XS1956 (*rad6/rad6*), XS1924 (*rad18/rad18*), а также гаплоидные варианты с мутациями в локусах *rad2*, *rad6*, *rad9*, *rad18*. В качестве редкоизионизирующего излучения использовали  $\gamma$ -кванты  $^{60}\text{Co}$  (0,2 кэВ/мкм, 20 Гр/мин), в качестве плотноизионизирующего –  $\alpha$ -частицы  $^{239}\text{Pu}$  (120 кэВ/мкм, 23 Гр/мин). УФ облучение проводили с помощью трансиллюминатора (254 нм). Выживаемость определяли способностью клеток формировать макроколонии на твердой питательной среде. Фенотипическое проявление генетической нестабильности оценивали по степени задержки формирования колоний клетками, выжившими после облучения. Каждый опыт повторяли не менее 5 раз.

Тест выживаемости показал, что облучение УФ светом гаплоидных и диплоидных дрожжевых клеток приводит к сигмовидной форме кривых выживаемости независимо от пloidности клеток. Гаплоидные дрожжевые клетки более чувствительны к УФ излучению, чем диплоидные (в 1,6 раза для выживаемости 10%). После облучения редкоизионизирующим излучением кривая выживаемости гаплоидных клеток экспоненциальна, тогда как диплоидных – сигмоидная. И они были более устойчивыми по сравнению с гаплоидными клетками (в 6,2 раза для выживаемости 10%). После облучения  $\alpha$ -частицами форма кривых выживаемости гаплоидных и диплоидных клеток оставалась без изменений по сравнению с  $\gamma$ -облучением. Различие в их радиорезистентности также снизилось (в 2,1 раза для выживаемости 10%). Мы сравнили фенотипическое проявление генетической нестабильности, вызванную УФ светом, альфа- и гамма-излучениями в гаплоидных и диплоидных клетках различного генотипа. По мере увеличения дозы используемого фактора доля выживших диплоидных клеток, образующих колонии позже, чем в контроле, увеличивается и достигает почти 100% только для диплоидных клеток, тогда как этот эффект составляет около 20-30% для гаплоидных клеток независимо от вида излучения. Из этих данных можно сделать вывод, что с увеличением дозы воздействующего агента увеличивается доля клеток, содержащих неэффективные наследуемые субповреждения, ответственные за задержанное появление колоний. Фенотипическое проявление генетической нестабильности гаплоидных дрожжевых клеток, также характеризующихся сигмоидной формой кривой выживаемости после УФ облучения, гораздо менее выражено, чем в диплоидных клетках, и составляет около 30%. Это подтверждает наш вывод о том, что генетическая нестабильность в основном определяется пloidностью клеток, а не формой кривых выживаемости и способностью клеток восстанавливаться от повреждений. При представлении зависимости задержки формирования колоний не от дозы, а от выживаемости клеток были получены результаты, что задержка формирования колоний выжившими после облучения диплоидных дрожжевых клеток в зависимости от их выживаемости была практически одинаковой после облучения УФ светом, редко- и плотно-ионизирующим излучениями. Это свидетельствует о том, что изоэффективное облучение излучениями разного качества индуцирует одинаковое число эффективных (летальных) повреждений и

равное число сопровождающих их субповреждений, ответственных за генетическую нестабильность, проявляющуюся поздним формированием колоний облученными клетками.

Совокупность представленных в работе данных позволяет сделать вывод, что для изученных воздействующих факторов генетическая нестабильность в большей степени детерминирована плоидностью клеток, а не формой кривых выживаемости и способностью клеток восстанавливаться от радиационных повреждений, как неоднократно предполагалось в более ранних работах [2]. Если такая же закономерность будет проявляться и для клеток млекопитающих, можно допустить, что гаплоидные половые клетки меньше подвержены генетической нестабильности, чем диплоидные соматические клетки животных и человека.

### Список литературы

1. Shen Z. Genomic instability and cancer: an introduction // J. Mol. Cell Biol. 2011. Vol. 3, № 1. P. 1–3.
2. Korogodin V.I., Bliznik K.M., Kapultceвич Yu.G. et al. Cascade mutagenesis: regularities and mechanisms // Proc. 2-nd Int. N.W. Timofeef-Ressovsky Conference. Dubna. 2007. V. 1. P. 419-447.
3. Petin V.G., Pereklad O.V., Nili M. et al. Yeast cells retain a memory of their original radiation-induced insult // J. Radiat. Industry 2008. V. 2, № 2. P. 59-64.
4. Skoneczna A., Kaniak A., Skoneczny M. Genetic instability in budding and fission yeast – sources and mechanisms // FEMS Microbiol. Rev. 2015. Vol. 39. P. 917-67.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ РЕНИЯ-188 ИЗ РАДИОАКТИВНОГО СЫРЬЯ ВОЛЬФРАМ-188, НАРАБОТАННОГО НА СРЕДНЕПОТОЧНОМ РЕАКТОРЕ

А.В. Зверев, М.А. Золотарев, Т.М. Иванова

*Завод «Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины»  
ФМБА России, г. Москва*

В настоящее время наиболее интенсивно развивается медицинское применение радионуклидов, в первую очередь – терапевтическое. Заводом «Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России (далее Завод) поставлена технология получения рения-188, фармацевтическая субстанция «Натрия перренат,  $^{188}\text{Re}$ , экстракционный» (далее ФС) внесена в реестр фармацевтических субстанций для медицинского применения. На базе ФС проведены доклинические и клинические исследования нескольких радиофармацевтических лекарственных препаратов (далее РФЛП), результаты которых позволяют сделать вывод об эффективности и перспективности использования радионуклида рений-188 в ядерной медицине.

Ценность  $^{188}\text{Re}$  для радионуклидной терапии определяется его физико-химическими свойствами: малый период полураспада (17 ч) делает его безопасным для пациентов, персонала и окружающей среды; высокая энергия  $\beta$ -излучения ( $E_{\text{max}} = 2,12 \text{ МэВ}$ ), в сопровождении мягкого  $\gamma$ -излучения (155 кэВ) даёт возможность отслеживать распределение и локализацию препарата в организме.

На предприятии отлажена технология экстракционного получения ФС из радиоактивного сырья вольфрам-188, полученного на высокопоточном реакторе. Процесс проводится на базе стационарного полуавтоматизированного модуля с использованием центробежного экстрактора. Особенностью технологии является возможность получения рения-188 с высокой объемной активностью, а также использование сырья с разной удельной активностью.

Промышленное получение радиоактивного вольфрама-188 проводят на высокопоточных реакторах из обогащенного по вольфраму-186 сырья. Такая технология реализуется в г. Димитровград, Россия (реактор СМ-3 АО «ГНЦ НИИАР») и в г. Ок-Ридж, Теннесси, США (реактор HFIR в Oak Ridge National Laboratory (ORNL)). Данный способ позволяет получать радиоактивное сырье высокой удельной активности.

В настоящее время Завод оценивает возможность использования радиоактивного вольфрама-188, полученного на среднепоточном реакторе с использованием сырья стартового природного изотопного состава. Данная технология разрабатывается в «**Национальном исследовательском Томском политехническом университете**» на реакторе ИРТ-Г и позволяет получить сырье со средней удельной активностью.

Использование вольфрама-188, полученного на базе среднепоточных реакторов, увеличивает доступность облучения и позволяет снизить конечную стоимость РФЛП на основе рения-188.

## ДОЗИМЕТРИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

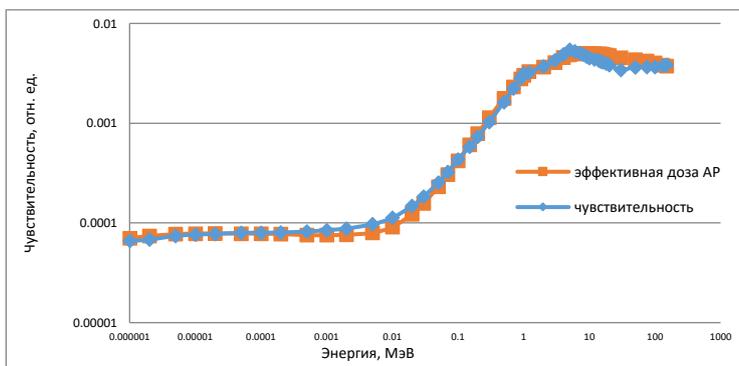
А.Ю. Комаров, П.П. Ганцовский

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Ионизирующее излучение высоких энергий находит применение в различных отраслях промышленности и медицины. В связи с отсутствием в настоящее время отечественной нормативной базы, связанной с нормированием высокоэнергетического излучения, практически не ведется разработка средств дозиметрического контроля излучений высоких энергий. Аттестованный энергетический диапазон большинства выпускающихся серийно в настоящий момент переносных и индивидуальных дозиметров ограничен 10 МэВ по гамма-излучению и 14 МэВ по нейтронному излучению. Положение так же усугубляет отсутствие государственных эталонов дозы за импульс ионизирующих излучений высоких энергий. Существующие же эталоны воспроизводят непрерывное гамма

и электронное излучение не более 50 МэВ, а нейтронное только до 14 МэВ. Наиболее распространенными источниками ионизирующего излучения высоких энергий являются ускорители. При поглощении пучка ускоренных частиц в материалах мишеней и защиты ускорителей, генерируется вторичное излучение. Наибольшую опасность для обслуживающего персонала за защитой при нормальной эксплуатации, в следствии большой проникающей способности, является нейтронная составляющая.

В докладе представлены доступные современные методы дозиметрии нейтронного излучения на ускорителях частиц и спектры нейтронного излучения на различных ускорителях за защитой. Проведен расчет энергетической зависимости чувствительности (ЭЗЧ) шаровой полиэтиленовой конструкции со свинцовой вставкой и детектором тепловых нейтронов на основе существующего дозиметра спектрометра нейтронов ДСН-01 в диапазоне энергии нейтронов от тепловых до 150 МэВ. Замедлитель состоит из внешнего и внутреннего шарового слоя полиэтилена толщиной 6 см и 5 см соответственно, свинцовой шарообразной вставкой, помещенной между слоями полиэтилена, толщиной 4 см. Общий диаметр замедлителя равен 300 мм. В центре полиэтиленового замедлителя должно оставаться отверстие под детектор тепловых нейтронов. Производились расчеты плотности потока тепловых нейтронов в центре шаров в зависимости от энергии нейтронного излучения. Показано, что такая конструкция дозиметра, при последовательных измерениях совместно с шаровыми замедлителями диаметром 70, 120, 200, 300 мм из ДСН-01 позволяет производить оценку эффективной дозы нейтронного излучения на всем расчетном энергетическом диапазоне (рис. 1.).



**Рис. 1** Сравнение ЭЗЧ дозиметра и зависимости эффективной дозы на единичный флюенс от энергии

## РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЦИАНОБАКТЕРИЙ *ARTHROSPIRA PLATENSIS* И *LEPTOLYNGBYA TENUIS* ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПРОТОНАМИ

М.А. Коннычев<sup>1</sup>, А.В. Боков<sup>1,2</sup>, С.В. Краевский<sup>1,3</sup>, П.В. Лямкин<sup>1</sup>,  
С.Е. Мазина<sup>2</sup>, С.В. Рогожкин<sup>1,2</sup>, С.В. Степанов<sup>1</sup>, В.С. Столбунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ «Курчатовский институт» – ИТЭФ, г. Москва

<sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБУ ФНКЦ Физико-Химической Медицины, г. Москва

На текущий момент радиорезистентность цианобактерий по отношению к таким компонентам космического излучения, как протоны и тяжелые ионы, изучены слабо. При этом цианобактерии можно использовать для рекуперации кислорода в условиях дальних космических полётов. Кроме того, некоторые представители этой группы, такие, как исследованная в данной работе *Arthrospira platensis* (Nordstedt) Gomont, могут использоваться космонавтами в пищу. Биомасса *A. platensis* содержит до 60-70% белка, по аминокислотному составу наиболее близкого к животному из известных неживотных продуктов; значительное количество витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), а также незаменимые жирные кислоты: фолиевую, биотин и пантотеновую. Поэтому биомасса *A. platensis* используется при производстве БАДов и является перспективным компонентом для производства питания в космосе.

Ранее проводились исследования радиационной стойкости *A. platensis* при облучении  $\gamma$ -квантами от источника <sup>60</sup>Co [1]. *Arthrospira* обладает высокой толерантностью к гамма-лучам и может выжить по крайней мере при 6400 Гр (мощность дозы 527 Гр/час). Таким образом, её можно охарактеризовать как радиационно-стойкую бактерию.

Представленная в работе *A. platensis* из коллекции Института физиологии растений им. Тимирязева культивировалась в жидкой минеральной среде Заррука с добавлением 0,2 г/л ЭДТА. Вторая культура, цианобактерия *Leptolyngbya tenuis* выделена из природной среды – сообществ обрастаний Новоафонской пещеры имени Гиви Смыр, культивировалась на начальном этапе на среде Громова №6, приготовленной на агарозе, а впоследствии переведена на среду Бристола.

В данной работе проведено облучение культур протонами с энергией 21,6 МэВ на линейном ускорителе И-2 в НИИ «Курчатовский институт» – ИТЭФ в импульсном режиме с плотностью потока  $5 \cdot 10^9$ ,  $1 \cdot 10^{10}$ ,  $2 \cdot 10^{10}$  частиц/см<sup>2</sup>. Дозы варьировались в диапазоне от 25 до 11200 Гр. Облучение *A. platensis* производили в тонких кюветках (суспензия, толщина до 3 мм), а *L. tenuis* в чашках Петри (монослой клеток на поверхности культуральной среды). После облучения осуществляли посев культур в колбы с последующим культивированием в жидкой среде.

Выявлено, что облучение *A. platensis* дозой до 560 Гр действует незначительно или угнетающе, но не увеличивает лаг-фазу при последующем

культивировании. При дозе 840-1680 Гр, облучение сильно влияет на скорость роста, значительно увеличивая лаг-фазу. Аналогичные данные получены для культуры *L. tenuis*. Доза 2,8 кГр – сублетальная; дозы более 8,4 кГр – летальные.

Сравнивая радиорезистентность *A. platensis* и *L. tenuis*, видно, что при низких дозах культуры проявляют сравнимо высокую радиорезистентность. Различия выявляются с флюенсом  $1,5 \cdot 10^{11}$  (840 Гр), при котором наблюдается заметное увеличение лаг-фазы *A. platensis*, в то время как параметры роста культуры *L. tenuis* всё ещё близки к контрольным образцам. Также в ходе исследований для *L. tenuis* вычислена  $LD_{50} = 1,5$  кГр.

### Список литературы

1. [1] Badri H., Monsieurs P., Coninx I., Wattiez R., Leys N. Molecular investigation of the radiation resistance of edible cyanobacterium *Arthrospira* sp. PCC 8005 // *MicrobiologyOpen*. – 2015. – V. 4. №. 2. – P. 187-207.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ НОВЫХ $^{68}\text{Ga}$ -МЕЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ К ОПУХОЛЕВЫМ КЛЕТОЧНЫМ КУЛЬТУРАМ IN VITRO

К.А. Лунёва<sup>1,2</sup>, А.А. Ларенков<sup>1</sup>, М.Г. Рахимов<sup>1</sup>,  
О.Е. Клементьева<sup>1</sup>, А.С. Лунёв<sup>1</sup>, А.Я. Марук<sup>1</sup>, К.Э. Терновская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И. Скрябина, г. Москва

**Введение.** В последние годы в качестве новой мишени для радиофармацевтических препаратов рассматриваются рецепторы к фолату, сверхэкспрессируемые клетками ряда злокачественных опухолей [1].

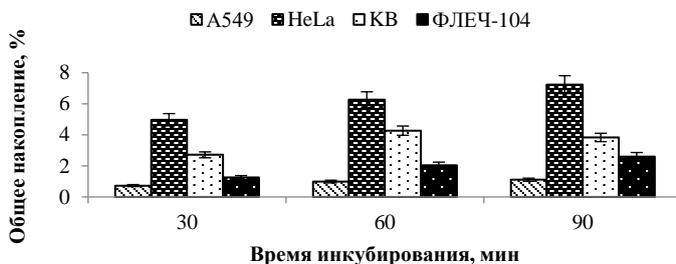
**Материалы и методы.** Объектами исследования были два новых NODAGA-конъюгированных производных фолиевой кислоты, меченных диагностическим радионуклидом  $\text{Ga-68}$  ( $T_{1/2} = 68,3$  мин). Первое исследованное соединение (I) является ближайшим аналогом радиофармпрепаратов, описанных в литературе [1]. Вторая молекула (II) была синтезирована впервые [2] и содержит в своей структуре фрагмент  $(\text{His-Glu})_2$ .

Тест-системами для изучения рецепторной специфичности исследуемых соединений к опухолевым клеткам были выбраны следующие линии клеточных культур: карцинома шейки матки HeLa и эпидермальная карцинома носоглотки KB [3]. Для сравнения были взяты линия карциномы легкого A549 и фибробласты легкого эмбриона человека ФЛЕЧ-104. Согласно литературным источникам, карцинома легкого A549 не имеет на поверхности клеток рецепторов к фолату [4].

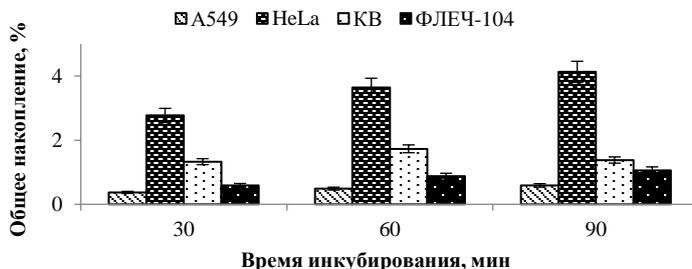
В пробы, содержащие по  $1 \cdot 10^6$  клеток, вносили по 100 мкл исследуемых соединений  $^{68}\text{Ga-I}$  и  $^{68}\text{Ga-II}$ , после чего полученную смесь инкубировали в течение 30, 60 и 90 минут при  $37^\circ\text{C}$ . По истечении времени инкубирования пробы

центрифугировали и удаляли супернатант с оставшимся в растворе несвязанным препаратом в промаркированные пробирки. В пробирки с оставшимся осадком меченых клеток вносили по 1 мл физиологического раствора и осторожно ресуспендировали. Методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, США) определяли активность в каждой из пробирок и рассчитывали эффективность мечения клеток (в % от общей активности).

**Результаты и обсуждение.** В ходе эксперимента отмечалась прямая зависимость процента накопления от времени инкубирования. Высокое накопление обоих препаратов наблюдалось при инкубировании в течение 90 минут в клетках линии HeLa –  $7,23 \pm 2,86\%$  и  $4,13 \pm 0,96\%$  для  $^{68}\text{Ga-I}$  и  $^{68}\text{Ga-II}$ , соответственно. Общее накопление в клетках линии A549 было ниже, чем в фибробластах легкого, и составило  $1,11 \pm 0,07\%$  и  $0,59 \pm 0,03\%$  для  $^{68}\text{Ga-I}$  и  $^{68}\text{Ga-II}$ , соответственно. На гистограммах (рисунки 1 и 2) наглядно представлены результаты изучения эффективности мечения выбранных клеточных культур исследуемыми соединениями.



**Рис. 1** Накопление  $^{68}\text{Ga-I}$  в различных клеточных культурах



**Рис. 2** Накопление  $^{68}\text{Ga-II}$  в различных клеточных культурах

**Выводы.** Исследуемые радиофармацевтические соединения характеризуются специфичностью к фолатным рецепторам, находящимся на поверхности клеток некоторых опухолевых линий. Исходя из полученных результатов, также можно сделать вывод о том, что  $^{68}\text{Ga-I}$ , в целом, накапливается в клетках количественно больше, чем  $^{68}\text{Ga-II}$ .

#### **Список литературы.**

1. Müller C. et al. // *Molecules* – 2018. – V. 23. – No 6. – P. 1465.
2. Ларенков А.А. и др. // Сб. тез. III межд. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов «РАДИОФАРМА-2019» – 2019. – С. 54.
3. Siwowska K. et al. // *Pharmaceuticals* – 2017. – V. 10. – P. 72.
4. Zwicke G.L. et al. // *Nano Reviews* – 2012. – V. 3. – P. 18496.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-70048.

### ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ГИДРОЛИЗА ГАЛЛИЯ-68 ПРИ СИНТЕЗЕ РФЛП НА ЕГО ОСНОВЕ И МЕТОДЫ ЕГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

А.Г. Макичян, А.А. Ларенков

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Галлий-68 является одним из наиболее применяемых радионуклидов в ядерной медицине для диагностики широкого спектра заболеваний. Интерес к данному радионуклиду со стороны научной общественности активно растет уже на протяжении последних двадцати лет. Ежегодно публикуется множество работ, посвященных разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на его основе. В процессе разработки РФЛП, как известно, важным этапом является подбор оптимальных условий инкорпорирования радионуклида в структуру векторной молекулы. В связи с этим, очень важно адекватно определить содержание радиохимических примесей (РХП) в образце. Анализ РХП проводят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ). К сожалению, метод ВЭЖХ не позволяет определить содержание коллоидного галлия-68. Метод ТСХ является более подходящим для этих целей. В данной работе мы изучили закономерности образования коллоидной формы гидролизованного галлия-68 в реакционной смеси при синтезе РФЛП в зависимости от природы и концентрации буферного агента, времени и температуры, при которой принято проводить инкорпорирование галлия-68 в структуру векторной молекулы, а также поведение этой примеси (включая сорбцию на стенках реакционного сосуда).

В работе сравнили применение таких буферных агентов, как HEPES и ацетат натрия. Опыты на модельных растворах показали, что наиболее оптимальной концентрацией (при которой наблюдали меньшее содержание гидролизованного галлия-68) для HEPES является 0,05M, в то время как для ацетата натрия 0,1M и 0,3M. В ходе экспериментов было выявлено, что ТСХ анализ не отображает истинное количество галлия-68, подвергшегося гидролизу, в связи с его сорбцией на стенках реакционного сосуда. В данной работе мы сравнили сорбцию коллоидного галлия-68 в модельных условиях в зависимости от используемого буферного агента. Образцы инкубировали при 25°C и при 95°C в течение 15 минут. Результаты показали, что при инкубировании при 25°C для ацетата натрия характерно 2% от всей активности образца, сорбированной на стенке сосуда, в то время как для HEPES – 53%. При инкубировании при 95°C для данных буферных агентов характерно около 20% сорбированной активности. Были проведены эксперименты, в которых изучили кинетику сорбции. Как показали результаты, большая часть коллоидного галлия-68 сорбируется в первые 15 минут после добавления раствора хлорида галлия-68 в реакционную смесь. В течение часа сорбируется еще около 20% от общей активности. Как оказалось, при повышении температуры инкубирования ТСХ анализ демонстрирует повышение содержания коллоидного галлия-68 в образце. При этом так же растет величина сорбции для ацетата натрия, в то время как для HEPES она уменьшается в 2 раза. Эксперименты показали, что повышение концентрации буферного агента позволяет значительно снизить степень сорбции коллоидного галлия-68. Так, при использовании 0,3 M раствора ацетата натрия образование коллоидной формы галлия-68 и ее сорбция на стенках реакционного сосуда уменьшается в 2-4 раза (в зависимости от температуры), в сравнении с 0,1M раствором ацетата натрия. Также были проведены эксперименты, по изучению влияния используемого материала реакционного сосуда. Для сравнения были выбраны пробирки типа Eppendorf (полипропилен), стеклянные флаконы для лекарственных средств (боросиликатное стекло) и кварцевые пробирки. Наименьшую степень сорбции наблюдали при использовании пробирок типа Eppendorf.

Полученные данные позволяют пересмотреть существующие подходы к синтезу и анализу РФЛП на основе галлия-68, а также значительно повысить количественный выход целевой реакции, снизив образование радиохимических примесей.

## ОЦЕНКА ПРИМЕНИМОСТИ АМИНОДИФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП

Ю.А. Митрофанов<sup>1</sup>, А.Я. Марук<sup>1,2</sup>, А.А. Ларенков<sup>1,3</sup>, Г.Е. Кодина<sup>1</sup>,  
А.С. Лунёв<sup>1</sup>, К.А. Лунёва<sup>1</sup>, О.Е. Клементьева<sup>1</sup>, Г.С. Цебрикова<sup>2</sup>,  
В.Е. Баулин<sup>2,4</sup>, В.В. Рагулин<sup>4</sup>, А.Ю. Цивадзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.

<sup>2</sup>ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН, г. Москва.

<sup>3</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва.

<sup>4</sup>ИФАВ РАН, г. Черноголовка.

Костная ткань часто подвергается метастатическим поражениям при различных онкологических заболеваниях. Поскольку костная ткань продуцирует значительное количество факторов роста, она является благоприятной средой для размножения раковых клеток, а взаимодействия между костными и раковыми клетками приводят к так называемому «порочному циклу метастазирования кости», во время которого повышенная резорбция, вызванная раковыми клетками, дополнительно запускает высвобождение факторов, способствующих дальнейшему росту опухоли. Для диагностики патологических изменений скелета ранее было предложено использование комплексов различных производных фосфоновых кислот с радионуклидами металлов[1].

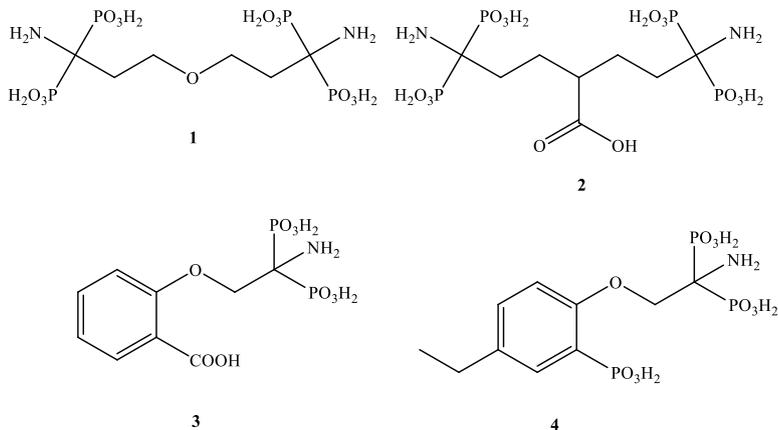
В данной работе изучено связывание  $^{68}\text{Ga}$  с рядом новых соединений: 1,7-диамино-4-окса-гептан-1,1,7,7-тетрафосфоновой кислотой (**1**), 1,7-диамино-4-гидроксикарбонил-гептан-1,1,7,7-тетрафосфоновой кислотой (**2**) [2,3], 2-(2-амино-2,2-дифосфоноэтокси)бензойной кислотой (**3**) и 2-(2-амино-2,2-дифосфоноэтилокси)-5-этилфенилфосфоновой кислотой (**4**). Для получения комплексов с галлием-68 были использованы различные буферные агенты.

Была проведена оценка стабильности полученных комплексов *in vitro*. Для комплексов  $^{68}\text{Ga}$ -**1** и  $^{68}\text{Ga}$ -**2** были проведены исследования биораспределения с использованием лабораторных животных (мышей, крыс).

В результате исследования процесса связывания исследуемых соединений с  $^{68}\text{Ga}$  была найдена корреляция между природой использованного буферного агента и выходом реакции комплексообразования: при прочих равных условиях уменьшение  $\text{pK}_a$  приводит к увеличению значения радиохимического выхода. Показано, что лиганд **2** обладает большей хелатирующей способностью по отношению к галлию, по сравнению с лигандом **1**, так как при одинаковых концентрациях более высокий выход наблюдается для реакционных смесей с лигандом **2**.

Результаты исследования стабильности комплексов в сыворотке крови показали, что при концентрации лиганда в смеси с сывороткой не ниже 5 мМ в неизменном виде сохраняется 90% [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-**1** и 74% [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-**2**. Результаты экспериментов по изучению стабильности в изотоническом растворе натрия хлорида и буферном растворе Трис-НСI говорят о том, что одной из причин разрушения комплексов является скорее падение концентрации лиганда и

смещение равновесия в сторону образования свободного галлия, а не взаимодействие изучаемых комплексов с белками плазмы крови. Поэтому для биологических экспериментов были использованы препараты с повышенными концентрациями лигандов.



В экспериментах *in vivo* в качестве модели костной патологии был использован закрытый перелом в стадии активного формирования костной мозоли. Результаты исследования показали, что максимальное накопление в костной ткани наблюдается для препарата  $^{68}\text{Ga}$ -1 с концентрацией лиганда 42 мМ, а соотношение повреждённая/интактная кость для полученных соединений находится в диапазоне 1.2 ÷ 2.5.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты №№ 18-33-00685, 19-03-00262) и РНФ (грант № 19-03-00294).

### Список литературы

1. Кодина Г.Е., Малышева А.О., Клементьева О.Е. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2016. № 2. Р. 350–362.
2. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашникова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. // Журнал общей химии. 2016. Vol. 86. № 3. Р. 499–504.
3. Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Марук А.Я., Кодина Г.Е., Рагулин В.В., Цебрикова Г.С., Баулин В.Е. // XIII Конференция молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН . Сборник тезисов докладов. Москва. 2018. Р. 224–226.



В ходе работы подобрана хроматографическая система для определения выхода реакции комплексообразования  $^{44}\text{Sc}$  с ЭДОТМФ. В качестве неподвижной фазы выступала хроматографическая бумага Whatman №2, в качестве элюента – смесь пиридин:вода:этанол = 2:4:1,  $Rf(^{44}\text{Sc}^{3+})=0$ ,  $Rf(^{44}\text{Sc}-\text{ЭДОТМФ})=1$ .

Исследовано биораспределение несвязанного  $^{44}\text{Sc}^{3+}$  и комплекса  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}-\text{ЭДОТМФ}$  (радиохимическая чистота препарата > 99%) в организме лабораторных животных (табл. 1).

**Таблица 1. Биораспределение  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}^{3+}$ , комплексов  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}-\text{ЭДОТМФ}$  в органах и тканях (в % от введенной активности и в пересчёте на грамм ткани) через 2 часа после введения**

Органы и ткани	$[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}^{3+}$	$[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}-\text{ЭДОТМФ}$
	A/A <sub>injecl.</sub> %/г	
кровь	0,60	2,41
сердце	0,32	1,94
легкие	0,36	1,36
желудок	1,60	1,12
печень	0,44	0,58
почки	0,39	1,23
селезенка	0,24	0,78
кишечник	0,44	1,16
мышца	0,11	0,53
перелом	0,32	4,16
голень	0,22	1,79
зоны роста	0,33	3,55
череп	0,19	1,37
скелет	0,02	0,90

Установлено, что комплекс  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}-\text{ЭДОТМФ}$  накапливается в поражённых участках костей и отношение величин накоплений поражённая/интактная кость (коэффициент дифференциального накопления) составляет 2.3, что показывает пригодность использования этого соединения для диагностики поражений скелета методом ПЭТ.

#### ПЕРСПЕКТИВНЫЙ $^{68}\text{Ga}$ -РФЛП НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, АНАЛИЗ И ОЧИСТКА

М.Г. Рахимов, А.А. Ларенков, А.Я. Марук

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Рецепторы к фолату в последнее время являются объектами пристального внимания исследователей в области ядерной медицины. Эти рецепторы часто сверхэкспрессируются при различных типах опухолей (рак яичников, легких, груди и др.) [1]. При этом во всех нормальных тканях, кроме почек, рецептор находится вне прямого контакта с фолатом и любыми аналогичными молекулами, находящимися в кровотоке [2]. Таким образом, создание радиофармацевтических

препаратов на основе фолиевой кислоты представляется крайне актуальной задачей для ранней диагностики и терапии целого ряда онкологических заболеваний.

Целью данной работы является разработка процедур мечения галлием-68 NODAGA-конъюгированных соединений на основе фолиевой кислоты, а также методов очистки и анализа полученных препаратов. К настоящему времени было изучено два соединения на основе фолиевой кислоты (I, II [3]). Первое исследованное соединение (I) является ближайшим аналогом радиофармпрепаратов, описанных в литературе [1]. Вторая молекула (II) была синтезирована впервые [3] и содержит в своей структуре фрагмент (His-Glu)<sub>2</sub>.

Реакция мечения исследуемых соединений галлием-68 выполнялась в ацетатном буферном растворе (0,3 М, рН 4,5) при комнатной температуре.

Очистка полученных препаратов выполнялась твердофазной экстракцией с использованием обращено-фазового сорбента C18 (Macherey-Nagel, Германия). Определение радиохимической чистоты было выполнено при помощи тонкослойной хроматографии в следующих системах: неподвижная фаза – пластины стекловолкна, импрегнированные силикагелем iTLC-SG (Agilent, США); в качестве подвижной фазы использовались раствор трифторуксусной кислоты (5% об.) и смесь ацетонитрила с изотоническим раствором хлорида натрия (1:1) с добавлением трифторуксусной кислоты (0,04-0,08% об.). Радиохимическая чистота полученных препаратов превышает 95%.

### Список литературы

1. Muller. Current Pharmaceutical Design 2012;18(8), 1058–1083.
2. Cheung et al. Oncotarget 2016;7(32), 52553–52574.
3. Ларенков и др. Сб. тез. III между. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов «РАДИОФАРМА-2019», с. 54.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-70048

### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

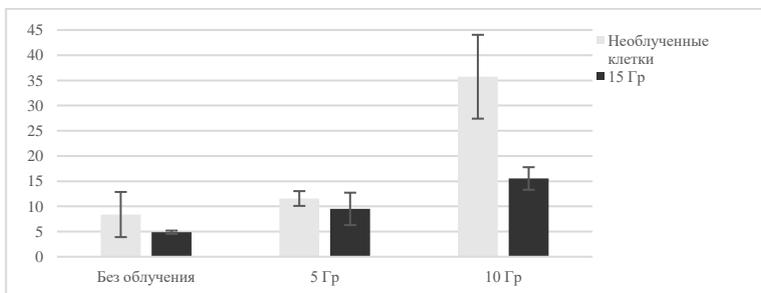
С.М. Роднева, А.А. Цишнатти, Н.М. Сметанина, Ю.А. Федотов, Д.В. Гурьев

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

В настоящее время лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Возможные рецидивы после радиационной терапии связаны с возникновением *de novo*, либо отбором уже существующих клеточных клонов опухоли, резистентных к воздействию ионизирующих излучений. Выяснение причин и механизмов такой

резистентности, а вместе с тем и поиск способов её снижения, остается актуальной задачей экспериментальной и клинической онкологии и радиационной биологии на протяжении многих лет. Целью настоящего исследования было выявление механизмов устойчивости опухолевых клеток человека к радиационному фактору на молекулярно-клеточном уровне.

В работе использовали клетки карциномы легкого человека (линия A549). Культивирование клеток проводили в стандартной среде DMEM, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамин, антибиотики в условиях 5% содержания CO<sub>2</sub> в атмосфере и температуре 37°C. Для получения радиорезистентных клеточных клонов, культуру подвергали однократному воздействию рентгеновского излучения на установке РУСТ-1М (Россия) в дозе 15 Гр и культивировали в течение одной недели для получения популяции активно пролиферирующих клеток. В дальнейшем облученные (радиорезистентные, группа «15 Гр») и необлученные (группа «Контроль») клетки подвергали острому однократному облучению в дозах 5 и 10 Гр. В обеих группах проводили сравнительный количественный анализ остаточных фокусов (спустя 24 часа после облучения) фосфорилированного корового гистона H2AX ( $\gamma$ H2AX) как маркера двунитовых разрывов ДНК (ДР ДНК), микроядер в двуядерных клетках, обработанных цитохалазином-Б с целью блокирования цитокинеза, а также клоногенную способность радиорезистентных и контрольных клеток без дополнительного воздействия. Полученные результаты проиллюстрированы на рис. 1.



**Рис. 1** Количество остаточных фокусов  $\gamma$ H2AX при различных дозах облучения

В результате проведенных исследований выявлено значительное снижение остаточных фокусов  $\gamma$ H2AX в клетках группы «15 Гр» по сравнению с группой «Контроль» после дополнительного облучения культур в дозе 10 Гр. При сравнении групп «Контроль» и «15 Гр» как без дополнительного воздействия, так и после воздействия рентгеновским излучением в дозе 5 Гр, значительных изменений не выявлено. Предполагают, что остаточные фокусы являются результатом неотрепарированных ДР ДНК и потенциально опасны для дальнейшей судьбы клетки. В конечном итоге, они могут привести к различным цитогенетическим нарушениям и, как следствие, гибели клетки. Действительно,

выявлено значимое снижение количества микроядер в группе «15 Гр» после дополнительного воздействия рентгеновским излучением в дозах 5 и 10 Гр по сравнению с клетками группы «Контроль». Причем, в предварительно облученных культурах доля клеток, содержащих три и более микроядер, крайне низка. Известно, что формирование микроядер в делящихся клетках связано с образованием ацентрических фрагментов или потерей целых хромосом во время деления, что является результатом неполной или ошибочной репарации ДР ДНК. По всей видимости, в этом случае происходит селекция клеток, имеющих более высокий потенциал по репарации ДР ДНК, тогда как клетки, не способные к репарации остаточных повреждений (согласно остаточным фокусам  $\gamma$ H2AX) за это время элиминируют.

Для оценки способности клеток давать репродуктивно активные клетки, был проведен клоногенный тест групп «15 Гр» и «Контроль». Согласно полученным результатам в трех независимых экспериментах по оценке способности интактных (группа «Контроль») и радиорезистентных (группа «15 Гр») клеток образовывать колонии выявлено, что клоногенность клеток группы «15 Гр» значительно выше, что подтверждает данные, полученные по фокусам репарации ДР ДНК и цитогенетическим нарушениям, а именно способность радиорезистентных клеток более успешно репарировать летальные для клетки повреждения ДНК. Эти результаты согласуются с данными, полученными на разных линиях опухолевых стволовых клеток, где выявлена более быстрая и успешная пролиферация этих клеток после радиационного воздействия.

Таким образом, в проведенных исследованиях выявлено, что определяющую роль в радиорезистентности играют клетки, имеющие более успешную клоногенную способность, основанную на способности эффективно репарировать радиационно-индуцированные повреждения ДНК.

## ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НАНОЧАСТИЦ AGuIX® ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

О.А. Рыжова

*НИЯУ МИФИ ИФИБ, г. Москва*

Клинические испытания AGuIX®, инновационного радиосенсибилизирующего препарата, проводятся во Франции при проведении лучевой терапии пациентов с метастазами в головной мозг. Препарат AGuIX® представляет собой наночастицы на основе хелатированного гадолинием полисилоксана, разработанный компанией NH TherAguix для тераностических целей: радиосенсибилизации и диагностики с помощью МРТ. Название AGuIX® является аббревиатурой от описания его функционала на французском языке (*Activation et Guidage de l'Irradiation X*).

Технология AGuIX® основана на использовании ультрамалых наночастиц с гидродинамическим диаметром менее 5 нм, данный размер наночастиц отличает

препарат от обычно используемого в наномедицине с целью доставки лекарств и предназначен для быстрого почечного клиренса, избегая проблем с токсичностью, ассоциированных с наночастицами.

Наночастицы состоят из безопасных с точки зрения побочных эффектов компонентов: полисилоксановой матрицы и циклических хелатов гадолиния, уже используемых в качестве коммерческих контрастных агентов для МРТ. Гадолиний, редкоземельный элемент, является ключевым элементом этих наночастиц: его магнитные свойства подходят для использования в качестве положительного контрастного вещества в МРТ. Интеграция хелатов гадолиния в наночастицы приводит к релаксации в два-три раза выше, чем у коммерческих молекулярных контрастных агентов. В дополнение к своим магнитным свойствам гадолиний обладает высоким атомным номером ( $Z = 64$ ), что приводит к сильному взаимодействию с рентгеновским излучением и повышению эффективности лучевой терапии.

Помимо сильного локального радиоусиливающего эффекта, одним из основных свойств нанопрепарата AGuIX® в качестве радиосенсибилизатора, является его способность избирательно проходить гематоэнцефалический барьер при метастазах в головной мозг, что приводит к возможности дифференциального ответа между опухолью и ограничивающей дозу нормальной тканью.

Исследование NANO-RAD: клиническая фаза I, посвященная исследованию безопасности, переносимости и спектра побочных эффектов AGuIX® в сочетании с WBRT (30 Гр, на 10 фракций по 3 Гр) для пациентов с множественными метастазами в мозг. Запланировано пять доз в порядке возрастания: 15, 30, 50, 75 и 100 мг/кг. Основной задачей является определение максимально переносимой дозы наночастиц AGuIX® в сочетании с WBRT для лечения множественных метастазов в мозг. Вторичными целями являются исследование фармакокинетического профиля, распределение AGuIX® в области метастаз и окружающих здоровых тканях, визуализируемое с помощью МРТ, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Клинические испытания будут завершены в марте 2021 года, поступление препарата в продажу планируется в 2023 году.

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ, ОКАЗЫВАЕМЫХ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА

Д.Ю. Усупжанова, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова,  
И.В. Кобзева, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, В.А. Брумберг,  
А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Введение.** На протяжении всей жизни человек постоянно подвергается воздействию низких доз радиационного излучения, как фонового, так и в рамках медицинской диагностики и лечения, от свалок радиоактивных отходов, в ходе

профессиональной деятельности и во время авиаперелетов. Недавние исследования в США среди лиц половозрелого возраста показали, что около 4 млн. населения американцев в год получают дозу облучения равную 50мГр [1]. И не смотря на постоянно увеличивающиеся количество источников низкодозового излучения, на сегодняшний день остаётся не изученным воздействие низких доз радиации на аспекты жизнедеятельности человека, в частности, на стволовые клетки, являющиеся неотъемлемой и важной частью организма – регенеративным резервом, нарушения процессов жизнедеятельности которого напрямую влияют на организм в целом [2]. Таким образом, представленное исследование является актуальным.

**Цель:** изучение влияние низких доз рентгеновского излучения на мезенхимальные стволовые клетки (МСК) человека из различных источников для оценки отдаленных последствий *in vitro*.

**Материалы и методы:** в работе были использованы МСК слизистой ткани десны, лимба роговицы глаза и плаценты человека. Культивирование МСК осуществлялось по стандартной методике. МСК подвергали воздействию рентгеновского излучения мощностью 100 кВ 40 мГр/мин (0,8 мА, 1,5 мм А1-фильтр) с использованием установки РУСТ-М1 (Россия). Облучение проводили в дозах 50, 80, 100, 250 и 1000 мГр, далее на ранних и поздних этапах культивирования оценивали влияние рентгеновского излучения на биологические характеристики МСК: уровень поверхностных антигенов методом проточной цитофлуориметрии (BD FACS CantorII), а также пролиферативную активность (ПА) с помощью прибора XCelligence (ACEA Biosciences, Inc.).

**Результаты:** на ранних и поздних этапах культивирования было обнаружено изменение уровней поверхностных антигенов CD73 (экто-5'-нуклеотидаза) и CD105 (эндоглин), однако эти изменения были различными для МСК из различных типов тканей, а эффекты дозы 80 мГр отличались от эффектов доз 250 и 1000 мГр, линейная зависимость доза-эффект в большинстве случаев не наблюдалась. Наибольшая стабильность уровней поверхностных антигенов после облучения была отмечена для МСК слизистой ткани десны, на основании этого данный тип МСК был выбран для дальнейших исследований.

Было показано, что при длительном культивировании пролиферативная активность МСК слизистой ткани десны, облученных в дозе 50 мГр, сравнима с группой контроля, в то время как дозы 100 и 250 мГр демонстрировали ее снижение. Необлученные МСК демонстрировали существенное снижение ПА при культивировании в кондиционной среде с клеток, получивших дозу облучения 1000 мГр, повышение – при культивировании в кондиционной среде клеток, получивших дозы облучения 50, 100 и 250 мГр. Также была отмечена «адаптивность» клеток, предварительно облученных в дозе 250 мГр, к угнетающему пролиферацию действию кондиционной среды клеток, получивших дозу облучения 1000 мГр.

**Заключение.** Существующее сегодня противоречие результатов исследований эффектов низких доз ионизирующего излучения на живые системы не дает ответа на вопрос, укладываются ли эффекты низких доз в пороговую или беспороговую концепции воздействия радиации на организм. Результаты представленного исследования показали, что низкие дозы радиационного излучения оказывают влияние на мезенхимальные стволовые клетки человека.

Было установлено, что эффекты одних и тех же доз могут быть различными для МСК из различных типов тканей, а также эффекты доз 50, 80, 100 и 250 мГр отличаются от эффектов дозы 1000 мГр. Оценка эффектов низких доз радиации сфокусирована на «эффекте свидетеля» [3], отмеченного при добавлении кондиционных сред от облученных клеток к предварительно облученным и необлученным МСК.

Для кондиционных сред от клеток, получивших сублетальную дозу облучения, было отмечено угнетающее действие на ПА необлученных клеток [4], в то время как низкие дозы характеризовались усилением ПА. Можно определенно сказать, что «эффект свидетеля» для низких и высоких доз различен, однако их биологический смысл и причина требуют дополнительного изучения.

В результате внесения кондиционных сред клеток, облученных дозой 1000 мГр, к предварительно облученным МСК было показано явление адаптивного ответа. Клетки, получившие дозу 250 мГр и подвергнувшие влиянию кондиционной среды, показали более высокие уровни ПА в сравнении с другими группами.

Таким образом, результаты исследования в большей мере укладываются в пороговую нелинейную концепцию, согласно которой эффект не пропорционален полученной дозе облучения. В продолжении исследования будет изучен цитокиновый профиль кондиционных сред облученных МСК.

### **Список литературы**

1. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med.* 2009;361:849-857
2. Squillaro T, Galano G, De Rosa R, Peluso G, Galderisi U. Concise Review: The Effect of LowDose Ionizing Radiation on Stem Cell Biology:A Contribution to Radiation Risk. *Stem Cells.* 2018 Aug; 36(8):1146-1153.
3. Bonner WM. Low-dose radiation: thresholds, bystander effects, and adaptive responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:4973-4975.
4. Carmel Mothersill et al. Individual variation in the production of a 'bystander signal' following irradiation of primary cultures of normal human urothelium. *Carcinogenesis.* 2001 Sep, 22 (9):1465-1471.

## ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ КОМБИНАЦИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ

А.Н. Филимонова<sup>1</sup>, Е.С. Евстратова<sup>1</sup>, В.Г. Петин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва  
<sup>2</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, г. Обнинск

**Актуальность.** Ежегодно более 500 официально зарегистрированных веществ внедряются в практику в виде лекарственных препаратов, пищевых добавок, пестицидов и промышленных соединений, загрязняющих окружающую среду. Многие лекарственные средства используются в комбинации с ионизирующим излучением или гипертермией для повышения эффективности лечения злокачественных новообразований. Существует большое количество работ по изучению влияния одновременного и последовательного комбинированного действия ионизирующего излучения с химическими агентами на выживаемость клеток различного происхождения. Наиболее интересным является изучение характера наблюдаемых эффектов при комбинированном действии различных агентов с солями тяжёлых металлов, являющихся перспективными в практическом применении радиобиологических подходов лучевой терапии. Известны соединения тяжёлых металлов (например, цисплатин), которые могут применяться одновременно с лучевой терапией опухолей. Разработка перспективных методов учёта синергического взаимодействия биоэффектов химических соединений с ионизирующим излучением или гипертермией представляется актуальной проблемой современной радиобиологии.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae*, штамм XS800. В стационарной стадии роста проводили гипертермическую обработку (43-55°C) осуществляли в водном термостате. Дихромат калия ( $K_2Cr_2O_7$ ) был применен в концентрациях: 0,5 и 5 мг/мл.

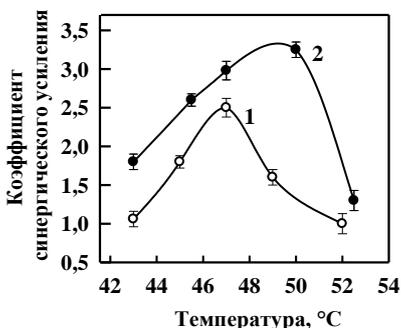
Для одновременного действия гипертермии с препаратом интервал времени между помещением клеток в предварительно прогретую стерильную воду и началом воздействия составлял 0,1-0,3 мин, что было значительно меньше общей продолжительности воздействия, которое осуществляли в термостатированном сосуде, где нужная температура поддерживалась в пределах  $\pm 0,1^\circ C$ . По окончании раздельного применения гипертермии, химического препарата и их одновременного комбинированного воздействия клетки помещали в чашки Петри с питательной средой так, чтобы 150-200 колоний образовывались после 3-5 суточной инкубации дрожжевых клеток при 30°C. Выживаемость клеток оценивали отношением колоний, сформированных при воздействии разных факторов к числу колоний, образованных в контроле. Все экспериментальные серии повторяли 3-5 раз.

Для количественной оценки степени синергизма мы использовали коэффициент синергического усиления

$$k = t_2/t_1,$$

где  $(k)$  – коэффициент синергического усиления;  $(t_2)$  – продолжительность ожидаемого воздействия;  $(t_1)$  – наблюдаемая в эксперименте величина. Этот коэффициент показывает, во сколько раз для одинакового эффекта уменьшилась продолжительность ожидаемого воздействия по сравнению с наблюдаемой в эксперименте величиной.

**Результаты.** Получены кривые выживаемости, необходимые для определения характера взаимодействия. Во всех случаях наблюдается их синергическое взаимодействие – эти кривые расположены ниже ожидаемых при независимом сложении эффектов от каждого агента. Найдены закономерности проявления синергизма при одновременном комбинированном действии гипертермии (43-52,5°C) с раствором тяжелого металла  $K_2Cr_2O_7$  различной концентрации на выживаемость дрожжевых клеток. Получено экспериментально, что максимальное синергическое взаимодействие раствора тяжелого металла и гипертермии наблюдалось при концентрации 0,5 мг/мл при температуре 47°C, и коэффициент синергического взаимодействия равнялся 2,5, а при увеличении концентрации до 5 мг/мл максимум синергического взаимодействия наблюдался при температуре 50°C и равнялся 3,3.



**Рис. 1** Зависимость коэффициента синергического усиления от температуры при одновременном действии  $K_2Cr_2O_7$  различных концентраций с гипертермией на диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* дикого типа (штамм XS800): кривая 1 – 0,5 мг/мл, кривая 2 – 5 мг/мл

**Обсуждение.** Синергические эффекты пока не учитываются в клинических исследованиях. Это обусловлено тем, что в существующей медицинской практике противоопухолевые препараты и модифицирующие физические агенты главным образом используются последовательно друг с другом. Хорошо известно, что в этом случае синергический эффект отсутствует или значительно уменьшен. На примере проделанного исследования, планируется проанализировать в

сравнительном аспекте уровни коэффициента синергического усиления для последовательного применения используемых в данной работе агентов.

**Выводы.** В работе получены новые данные для комбинации дихромата калия с гипертермией. Результаты показывают зависимость коэффициента синергического усиления от интенсивности (концентрации) исследуемых агентов – при определенном соотношении агентов отмечается наличие максимального синергического взаимодействия. При снижении концентрации соли необходимо снижать значение второго агента, чтобы максимальный синергический эффект сохранился. Имеются перспективы для продолжения исследований в данном направлении.

#### ИЗУЧЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА С ЭНЕРГИЕЙ 450 МЭВ/НУКЛОН

Н.В. Хундерякова<sup>1</sup>, А.Р. Дюкина<sup>1</sup>, В.А. Пикалов<sup>2</sup>, О.М. Розанова<sup>1</sup>,  
С.С. Сорокина<sup>1</sup>, С.А. Хундерякова<sup>1</sup>, С.И. Заичкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ИТЭБ РАН, г. Пуцдино

<sup>2</sup>НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ, г. Протвино

Облучение ускоренными ионами углерода с энергией 450 МэВ/н является одним из новых способов воздействия на опухолевые клетки при радиотерапии [1]. Специфика воздействия ускоренных ионов углерода заключается в выделении основного количества энергии в локальном объеме живой ткани при облучении в пике Брэгга, что позволяет максимально воздействовать на клетки опухолей и не затрагивать нормальные ткани.

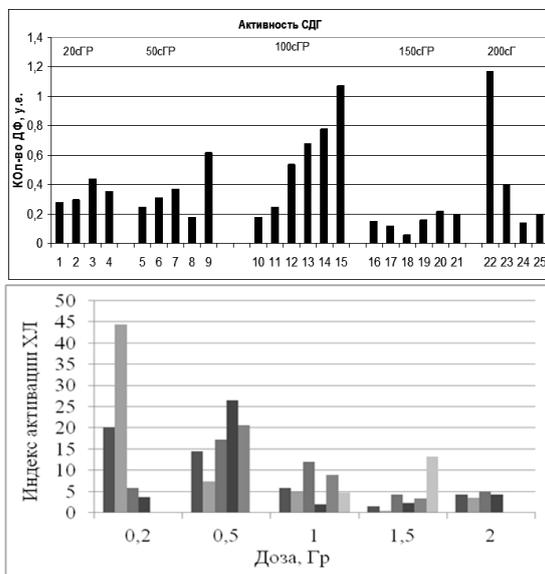
Настоящая работа посвящена определению энергетического состояния лимфоцитов крови и уровня активных форм кислорода (АФК) у мышей, облученных ускоренными ионами углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в пике Брэгга в дозах 0,2, 0,5, 1,0, и 2 Гр.

В экспериментах использовали мышей-самцов (n=25) неинбредной линии SHK, содержащихся в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН. Наркотизированных смесью ксилазин-золетил мышей облучали в помещении временного радиобиологического стенда ускорительного комплекса У-70 (НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ, г. Протвино) пучком ускоренных ионов углерода с энергией 450 МэВ/н в пике Брэгга в дозах 0,2, 0,5, 1,0 и 2,0 Гр в режиме медленного вывода 1 раз в 8 с, длительность выпуска – 0,6 с. На каждую экспериментальную точку использовали 4-6 мышей.

Энергетический обмен в лимфоцитах крови определяли высокочувствительным Цитобиохимическим (ЦБХ) методом по активности ключевых ферментов дыхания митохондрий сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ), окисляющей молочную кислоту и NAD.

Определение ЛДГ и СДГ основано на измерении интенсивности восстановления красителя нитросиноего тетразолия (НСТ) до диформаза. Диформазан имеет высокую молярную экстинкцию, что обуславливает его высокую чувствительность к изменениям даже слабого дыхания. Для поиска и захвата изображений клеток использовали специализированную компьютерную программу «Bloodrunner», на каждом мазке анализировали по 50-100 лимфоцитов [2, 3]. Животных выводили из эксперимента методом декапитации и брали аликвоты крови для анализа уровня продукции АФК и активности СДГ и ЛДГ. Продукцию АФК измеряли методом люминол-зависимой хемилуминесценции с помощью 12 канального прибора CHEMILUM-12 [4, 5]. Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 10.0. Различия считали статистически достоверным при значении  $p < 0,05$ .

В наших экспериментах удалось обнаружить индивидуальные различия разных показателей функционирования лимфоцитов крови у мышей при дозозависимом воздействии ускоренными ионами углерода с энергией 450 МэВ. Была обнаружена существенная гетерогенность уровней активности СДГ и ЛДГ в крови у индивидуальных животных в интервале доз от 0,2 до 1,0 Гр. на рис. 1.



**Рис. 1** Вверху: активность СДГ в лимфоцитах крови у индивидуальных животных в зависимости от дозы через 1 сутки после облучения. Внизу: индекс активации АФК хемилуминесценции у индивидуальных животных в зависимости от дозы через 1 сутки после облучения

При дозе 1,5 Гр у всех животных наблюдался резкий спад активности СДГ до одинакового низкого уровня. При этих же дозах уровень активности ЛДГ, в отличие от СДГ, также гетерогенен, но с более низкими значениями, а при дозе 1,5 Гр наблюдается их резкое увеличение. Поскольку при дозе 1,5 Гр митохондрии повреждаются сильнее, окислительное фосфорилирование снижается обеспечение энергией клеток идет за счет гликолиза. Максимальное снижение активности СДГ сопровождалось снижением АФК при 1,5 Гр, по-видимому, эта доза является наиболее критичной для митохондрий и лимфоцитов в целом. Отмечено, что лимфоциты при этой дозе были набухшие и имели внутриклеточные повреждения. С ростом дозы уровень внутриклеточных АФК уменьшался рис. 1. Динамика изменений уровня продукции АФК также была гетерогенна при дозах 0,2-1,5 Гр с максимальным снижением, как и СДГ, при дозе 1,5 Гр. Таким образом, ЦБХ метод определения активности митохондрий в лимфоцитах крови зависит от величины изученных доз облучения и выявляет наиболее критичные дозы для изменения энергетического обмена и может быть рекомендован для подбора дозы облучения и эффективности лечебных мероприятий персонально для каждого больного в клинических исследованиях.

#### Список литературы

1. Mohamad O., Sishc B.J., Saha J. et al. *Cancers*. 2017. V. 9. p. 66.
2. Хундерякова Н.В. и др. *Биофизика* 2015. т.60,в.6, с.1104-1108.
3. Кондрашова М.Н., и др. *Инновационные методы диагностики в медицине*, ред. В.П.Волков. СибАК. Новосибирск, 2013,с. 149
4. Заичкина С.И. и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018, т 161, в5. с.621-625.
5. Дюкина А.Р. и др. *Радиационная биология*. 2011, т. 51, № 5. с. 536-541.

#### ВЛИЯНИЕ УФ-А ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФИБРОБЛАСТЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНКУБАЦИИ ИХ В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ КОФЕИНА И ЛАКТОФЕРРИНА

А.А. Цишнатти<sup>1</sup>, С.М. Роднева<sup>1</sup>, Н.М. Сметанина<sup>1</sup>, Т.М. Блохина<sup>1,2</sup>,  
Е.И. Яшкина<sup>1</sup>, Ю.А. Федотов<sup>1</sup>, Д.В. Гурьев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>ФИЦ ХФ РАН, г. Москва

Важную роль в защите организма от воздействия факторов физической и химической природы играет кожный покров. Кроме того, кожа выполняет ряд функций, направленных на успешное взаимодействие организма с окружающей средой, что и определяет ее строение. Основными компонентами дермы являются фибробласты, которые отвечают за формирование основных компонентов кожного покрова и определяют основные свойства кожи, поэтому изменение метаболических свойств фибробластов наряду с другими типами клеток разных

слоев кожи при ежедневном воздействии различных факторов среды играет одну из ключевых ролей в изменении функционирования организма.

Одним из основных факторов физического стресса для кожи человека является ультрафиолетовое излучение (УФ) – часть солнечного света, занимающее по спектральному диапазону среднее место между видимым и рентгеновским излучениями. Земной поверхности достигает УФ-излучение, спектр которого составляет 315-400 нм (УФ-А) и 280-315 нм (УФ-В). Оба типа УФ-излучения вызывают различные биологические эффекты, однако общим в их действии является усиленная генерация активных форм кислорода (АФК) и азота, поэтому поиск радиомодификаторов, действие которых направлено на нейтрализацию нестабильных форм кислорода и азота, является актуальной медико-биологической задачей.

Цель работы заключалась в изучении модифицирующего действия кофеина и лактоферрина на фибробласты после действия на них УФ-А излучения по молекулярно-клеточным показателям.

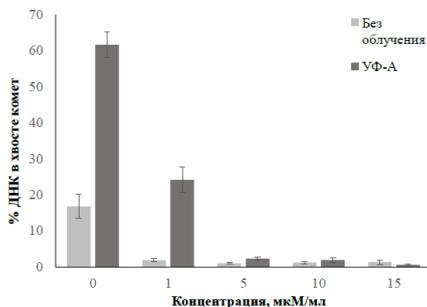
В работе использовали культуру первичных фибробластов кожи человека. Культивирование клеток проводили в стандартной среде DMEM, содержащей 5% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамин, антибиотики в условиях 5% содержания CO<sub>2</sub> в атмосфере и температуре 37°C. Для ультрафиолетового облучения клеток, использовали установку BLX-365 (Bio-Link), длина волны 365±10 нм с интенсивностью излучения 2,92 кДж/м<sup>2</sup> за 1 мин. Клетки подвергали воздействию УФ в дозе 20 кДж/м<sup>2</sup>.

Для количественной оценки одностранных разрывов (ОР) ДНК использовалась щелочная версия метода ДНК-комет, а для измерения уровня АФК использовался метод, основанный на окраске клеток 5(6)-хлорметил-2,7-дихлордигидрофлуоресцеиндиацетат, считающийся маркером внутриклеточных АФК.

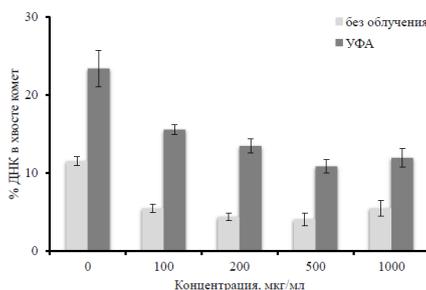
Результаты исследований изменений % ДНК в «хвосте» комет в фибробластах кожи человека с добавлением кофеина в концентрациях 1, 5, 10 и 15 мкМ/мл без облучения и при УФ излучении с длиной волны 365 нм дозой 20 кДж/м<sup>2</sup> представлены на рис. 1.

Из результатов эксперимента видно, что кофеин способствует снижению выхода ОР ДНК в фибробластах кожи человека после облучения, а также снижает этот показатель в интактных клетках. Кофеин – широко известный ингибитор эксцизионной репарации ДНК, благодаря изменению активности РИКК-киназ АТМ и АТР. Показано, что после облучения уровень АФК в клетках снижается с увеличением концентрации кофеина, что может свидетельствовать об антиоксидантных свойствах кофеина.

Аналогичные данные были получены для лактоферрина. Известно, что соединение способно связывать железо и ингибировать катализируемое железом образование АФК, поэтому количество ОР ДНК, образовавшихся в результате воздействия УФ-А излучения, уменьшается с увеличением концентрации лактоферрина (рис. 2).

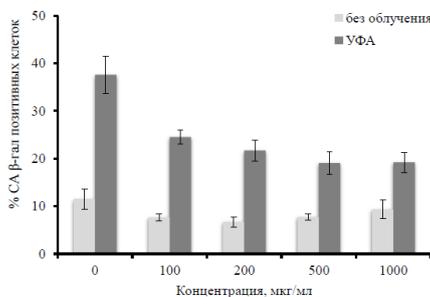


**Рис. 1** Зависимость % ДНК в «хвосте» комет в фибробластах кожи человека без облучения и с облучением (20 кДж/м<sup>2</sup>) от концентрации кофеина



**Рис. 2** Зависимость % ДНК в «хвосте» комет в фибробластах кожи человека без облучения и с облучением (20 кДж/м<sup>2</sup>) от концентрации лактоферрина.

Также определяли долю стареющих клеток по уровню индукции в них β-галактозидазы (рис. 3), где показано их значительное снижение с увеличением концентрации лактоферрина.



**Рис. 3** Зависимость β-гал позитивных клеток фибробластов кожи человека без облучения и с облучением (20 кДж/м<sup>2</sup>) от концентрации лактоферрина

Таким образом, защитное действие кофеина и лактоферрина было продемонстрировано на фибробластах, подвергавшихся действию УФ-А излучения по уровню ОР ДНК, АФК и старение-ассоциированной  $\beta$ -галактозидазы.

## Глава 3. Биомедицинские технологии и генетика

### ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ РНК ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Е.Д. Барвинская, И.П. Шиловский, С.М. Андреев, В.И. Ковчина, С.И. Болотова, А.А. Никольский, А.Р. Гайсина, Л.И. Вишнякова, М.Р. Хаитов

*ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России, г. Москва*

**Введение.** Аллергический ринит (АР) – воспалительное заболевание слизистой оболочки носовой полости. В России заболеваемость оценивается в 10-30%. В настоящее время существующих способов терапии АР недостаточно, о чём свидетельствует продолжение роста заболеваемости. Поэтому поиск новых способов для терапии является актуальной задачей. Одну из ключевых ролей в патогенезе АР играют провоспалительные цитокины IL-4 и IL-13. Они инициируют дифференциацию В-клеток в IgE-продуцирующие плазматические клетки, способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей и привлечению провоспалительных клеток-эозинофилов в участок воспаления. Появляются новые способы регуляции активности генов; один из них – технология интерференции РНК. Под интерференцией РНК понимается механизм посттранскрипционного подавления экспрессии гена молекулами малых интерферирующих РНК (миРНК) [2]. Главным препятствием для внедрения таких препаратов в практику является отсутствие эффективных, малотоксичных средств доставки миРНК в клетки-мишени [3]. Поэтому цель данной работы - изучение биологической активности комплекса, состоящего из носителя (катионного пептида b-LTP) [4] и молекул миРНК, направленных против генов, кодирующих IL-4 и IL-13 на модели АР у мышей.

**Материалы и методы.** Исследования проводили на ранее разработанной модели экспериментального АР у мышей. Индукция АР проводилась в два этапа: сенсибилизация и провокация. На первом этапе мыши-самки линии BALB/c подкожно сенсибилизировали аллергеном – овалбумином (OVA) в дозе 20 мкг/мышь, в объёме 0,2 мл/мышь. Аллерген животным вводился трёхкратно с интервалом в 2 недели. Через 2 недели после последней подкожной инъекции мышам вводили 25 мкл/мышь того же аллергена концентрацией 10 мг/мл в течение 7 дней – провокация. На фоне развившейся патологии, в течение 7 дней проводили экспериментальную терапию комплексным препаратом для чего двукратно интраназально вводили препарат 5 мкг/мышь в объёме 25 мкл/мышь за 0,5-1 час до и после интраназального введения аллергена. Суммарная доза

составила 10 мкг/сут или 700 мкг/курс. В качестве отрицательного контроля использовали комплекс неспецифических молекул миРНК против гена *gfp* (siGFP) и носителя – b-LTP в аналогичной дозе. Поскольку для лечения АР традиционно используют препараты на основе глюкокортикостероидов, то в качестве положительного контроля мыши получали коммерческий препарат Тафен Назаль в дозе 0,2 мг/сут, что соответствует 1 терапевтической дозе для человека с учетом коэффициента межвидового пересчета доз, в течение 7 дней. Отдельная группа животных никаким манипуляциям не подвергалась и использовалась как интактный контроль. В конце эксперимента у животных была взята кровь для определения уровней специфических антител классов IgE, IgG1 и IgG2a методом ИФА. Также, после терапии оценивали: изменение продукции цитокинов IL-4 и IL-13 клетками подчелюстных лимфоузлов, стимулированных раствором овальбумина концентрацией 100 мкг/мл в течение 2 суток. Инфильтрацию провоспалительных клеток в слизистую оболочку носа оценивали гистологическими методами.

**Результаты.** Был изучен уровень продукции данных цитокинов клетками подчелюстных лимфоузлов, стимулированных OVA. У мышей, получавших терапию комплексным препаратом, происходило статистически значимое снижение уровней IL-4 и IL-13 на 50% и 40%, соответственно, по сравнению с ложно леченой группой. Снижение уровней данных интерлейкинов было сопоставимо с эффектом Тафен Назаль (снижение на 50%). Были проанализированы уровни специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови мышей после курса терапии. Интраназальное введение комплекса статистически значимо снижало уровни IgE (на 55%) и IgG1 (на 20%) по сравнению с группой, отрицательного контроля, при этом курс введения комплексного препарата не влиял на уровень IgG2a в сыворотке. Эти данные свидетельствуют о профилировании иммунного ответа в сторону Th1-типа. Примечательно, что коммерческий препарат Тафен Назаль не снижал IgE-ответ в данной модели. Также, была изучена назальная гиперреактивность. Происходило двукратное снижение частоты чиханий в группе, которой интраназально вводили комплексный препарат, по сравнению с мышами, получавшими неспецифические миРНК. Снижение назальной гиперреактивности было сопоставимым с эффектом от курса применения коммерческого препарата Тафен Назаль.

Гистологическими методами было показано, что у мышей с экспериментальным АР отмечалась значительная инфильтрация слизистой оболочки носа эозинофилами (количество клеток в поле зрения микроскопа при увеличении в 400 раз составляло  $8 \pm 2$ ). Количество данных клеток в псевдо-леченой группе, получавшей комплекс с неспецифическими молекулами миРНК – siGFP, было также высоким (составляло  $7 \pm 2$ ). В группах мышей, получавших терапию комплексным препаратом и коммерческим препаратом Тафен Назаль, количество эозинофилов значительно снижалось в среднем на 30% и составило  $5 \pm 1$  клеток.

**Заключение.** Данный комплексный препарат перспективен для дальнейшего изучения, а именно для проведения полного перечня доклинических испытаний.

#### **Список литературы**

1. Yoo E. R. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis // Eur. Acad. Allergy Clin. Immunol. 2015. pp. 1–442.
2. Шиловский И.П. et al. Интерференция РНК - новый подход в терапии аллергической бронхиальной астмы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. Vol. 79. - № 4. - С. 35–44.
3. Колоскова О.О. et al. Липосомальные средства доставки миРНК // Биофармацевтический журнал. - 2017. Vol. 9. - № 5. - С. 3–10.
4. Kozhikhova K. V et al. A novel peptide dendrimer LTP efficiently facilitates transfection of mammalian cells. // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. № 43. P. 8181–8190.

### УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У ДЕТЕЙ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОЛИНЕВРОПАТИЯХ

М.А. Бедова, А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко

*ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург*

**Введение.** Полиневропатии у детей – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, характеризующаяся в клинической картине симметричными, преимущественно дистальными парезами, нарушениями чувствительности по типу «перчаток и носков», вегетативными расстройствами различной степени выраженности. Наиболее часто в клинической практике врача-невролога у детей встречаются наследственная моторно-сенсорная полиневропатия (НМСН) и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП). Важным диагностическим критерием постановки диагноза является выполнение стимуляционной электронноймиографии (ЭНМГ), однако трактовка результатов и дифференциальная диагностика до настоящего времени остается неоднозначной.

**Цель исследования.** Оценить диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании со стимуляционной электронноймиографией (ЭНМГ) у детей 3-17 лет с НМСН и ХВДП. Определить площадь поперечного сечения (ППС) периферических нервов, основные скоростные и амплитудные параметры по моторным и сенсорным волокнам с помощью стимуляционной ЭНМГ.

**Материал и методы.** Всего обследовано 8 детей (4 с НМСН, 4 с ХВДП). Сравнение показателей проводилось с контрольной группой здоровых детей (30

детей в возрасте 5-17 лет). Проведены исследования: УЗИ и стандартная стимуляционная ЭНМГ периферических нервов.

Проведен сбор данных ППС плечевого сплетения, проксимальных и дистальных участков лучевого, срединного, локтевого, бедренного, седалищного, большеберцового и малоберцового нервов с двух сторон. Проводилось УЗИ в режиме реального времени линейным датчиком с частотой 18 МГц. Измерение ППС нервов осуществлялось с помощью программного измерения методом трассировки, огибая гиперэхогенные контуры ствола нерва. Результаты измерений были округлены до 0,1 мм<sup>2</sup>. Добровольное информированное согласие детей и родителей на участие в исследовании было получено.

**Результаты и обсуждение.** Получены нормативные данные проксимальных и дистальных участков периферических нервов верхних и нижних конечностей у детей с 5 по 17 лет. По результатам обследования было выявлено значимое снижение амплитудных и скоростных показателей по моторным и сенсорным волокнам у детей с НМСН и ХВДП, однако при оценке ППС периферических нервов у детей с ХВДП отмечается тенденция к их утолщению в сравнении с ППС периферических нервов, полученных у детей с НМСН. Полученные данные показывают необходимость дальнейшего изучения нейросонографии периферических нервов и продолжения сбора данных у пациентов с различными вариантами полиневропатий.

## ТЕХНОЛОГИЯ СПЕКТРАЛЬНОГО ЦВЕТОВОГО ВЫДЕЛЕНИЯ (FICE) КАК МЕТОД ТОЧНОЙ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

А.В. Белков

*ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России», г. Москва*

**Цели.** В современном мире высоких технологий, существующие методы вспомогательной визуализации такие как витальная хромоскопия являются устаревшими, затратными по времени и финансам. Отныне нажатие одной кнопки на рабочей части эндоскопа позволяет преобразовать полученное изображение до максимально информативного и адаптированного для зрительного анализатора врача-эндоскописта. Нами поставлена задача выяснить насколько улучшилась точность определения морфологического типа эпителиального образования после модификации заводских параметров технологии спектрального цветового выделения.

**Методы.** Колоноскопия с применением технологии спектрального цветового выделения выполнена 746 пациентам, из которых отобрано 80 пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки. Гендерное распределение произошло следующим образом: мужчин – 36 человек, женщин –

44 человека. Выявлено 171 эпителиальное образование. Превалирующая часть эпителиальных образований в количестве 106 штук (61,9%) встречались в левых отделах, распределение полипов относительно отделов распределилось следующим образом: в прямой кишке – 33 (31,2%), в сигмовидной – 52 (49%), в нисходящей – 21 (19,8%). 65 образований (38,1%) встречались в правых отделах, распределение полипов относительно отделов распределилось следующим образом: поперечно – ободочная кишка – 32 (49,2%), восходящая кишка – 26 (40%), слепая кишка – 7 (10,8%). Образования подвергались осмотрам в белом свете и спектральных режимах с последующим удалением и гистологической верификацией. Использовались два режима технологии спектрального цветового выделения: стандартный режим – синий: 500 нм, зеленый: 445 нм, красный: 415 нм; модифицированный режим - синий: 580 нм, зеленый: 500 нм, красный: 415 нм.

**Результаты.** По заключениям гистологических исследований были получены следующие результаты: гиперпластический тип – 70 образований (40,9%); зубчатые образования на широком основании – 19 образований (11,1%); традиционная зубчатая аденома – 6 образований (3,5%); воспалительный полип – 7 образований (4,1%); тубулярная аденома – 53 образования (31%); тубулярно-ворсинчатая аденома – 8 образований (4,7%); ворсинчатая аденома – 5 образований (2,9%); карцинома – 3 образования (1,7%).

Совпадение оптического диагноза с гистологическим в случае использования модифицированного режима FICE составило 152 образования, чувствительность и специфичность метода 92% и 66%. Совпадение оптического диагноза с гистологическим в случае использования стандартного режима FICE составило 117 образований, чувствительность и специфичность метода 72% и 57%.

**Выводы.** По результатам проведенного исследования было выявлено, что модифицированные настройки FICE имеют когерентное значение, что облегчает врачу-эндоскописту распознавать мельчайшие подробности поверхностных структур образований и выполнять оптическую биопсию более прецизионно.

## ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АЛЛЮКСАН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.А. Гостюхина, А.В. Проколопова, О.Б. Жукова, К.В. Зайцев

*ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, г. Северск*

**Актуальность.** По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается 285 млн. больных диабетом. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают прогнозы статистиков (Дедов И.И., 2010). Большая социальная значимость данного

заболевания состоит в том, что в связи с сосудистыми осложнениями микроангиопатии, макроангиопатии и др., он приводит к ранней инвалидизации и летальности (Можейко Л.А., 2013; Macedo С.С. et al., 2005). Постоянное увеличение расходов, связанных с этим заболеванием, является тяжелым бременем для здравоохранения (Дедов И.И., 2011; Сунцов Ю.И. и соавт., 2017). Одним из актуальных направлений лечения разных заболеваний, в том числе сахарного диабета, как 1, так и 2 типов, является использование клеточной терапии, которая предполагает использование стволовых клеток (МСК), в частности, клеток костного мозга. К настоящему времени экспериментально доказаны иммуномодулирующие свойства МСК, что делает его целесообразным при лечении аутоиммунных заболеваний.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование было проведено на 34 половозрелых крысах-самцах линии «Wistar», массой 220-270 г. Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами. Было сформировано 3 группы: интактная группа - крысы, не подвергавшиеся никаким воздействиям; контрольная группа – крысы, которым моделировали сахарный диабет (СД) и которым вводили на 3, 7, 14 сутки инъекцию физиологического раствора (2,5 мл); опытная группа – крысы, которым моделировали СД с помощью однократной инъекции моногидрата аллоксана, и которым вводили на 3, 7, 14 сутки инъекцию клеток костного мозга (ККМ) (2,5 мл). Моделирование СД проводили с помощью однократного подкожного введения моногидрата аллоксана (Sigma, США) из расчета 17 мг на 100 г животного; животные предварительно лишались пищи на 24 часа.

Для выделения костного мозга иглу шприца вводили поочередно в медиальный и латеральный мышечки дистального эпифиза бедренной кости крыс и вымывали костный мозг 5 мл охлажденной культуральной среды RPMI-1640 в стерильную пробирку. Полученный материал ресуспендировали путем многократного пропускания через иглу (без образования пены). Затем клеточную суспензию центрифугировали в течение 10 мин при 500 g. Надосадочную жидкость заменяли 2 мл полной культуральной среды, содержащей 85% среды DMEM/F12 («Gibco», США), 15% инактивированной нагреванием сыворотки крови эмбрионов коров («Sigma», США), 280 мг/л L-глутамин («Sigma», США), 8 мл/л смеси пенициллин/стрептомицин («Sigma», США). Оценку жизнеспособности полученных клеток костного мозга выполняли с помощью красителя трипанового синего (ISO 10993-5). Культивирование ККМ проводили в атмосфере 5% углекислого газа в течение 7 дней при  $t=37^{\circ}\text{C}$  и 100% влажности. На 12–14 сутки культивирования формировался 95-100% монослой ККМ. В результате культивирования мононуклеарных клеток костного мозга были получены 12 культур ККМ с жизнеспособностью  $91,5\pm 2,3\%$ .

Измерение динамики уровня сахара в крови крыс производилось с помощью глюкометра Акку-Чек Перформа Нано и тест-полосок Акку-Чек Перформа. Забор крови для исследования производился путем разреза десны крыс, кровь переносилась на тест-полоску, находившуюся в глюкометре.

В конце эксперимента (на 30 сутки) животные выводились одномоментным декапитированием под действием CO<sub>2</sub> для получения сыворотки крови. В сыворотке определяли содержание глюкозы, АЛТ, АСТ, общий холестерин, триглицеридов по стандартным методам с помощью биохимических наборов Олвекс-диагностикум (Санкт-Петербург) и анализатора Biochemistry Analyze (США) при длине волны от 445 до 505 нм. Так же в сыворотке определяли уровень инсулина с помощью твердофазного иммуоферментного «сэндвич» метода (ELISA) по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («ALPCO», США). Затем у крыс препарировали поджелудочную железу и проводили макроскопическую оценку данного органа по стандартной методике (Exbrayat J. M., 2013).

**Результаты работы.** Проведенное исследование подтвердило повреждающий эффект модели аллоксанового диабета. При этом полученные результаты могут считаться положительной оценкой применения клеток костного мозга при экспериментальном сахарном диабете в силу доказанной эффективности по ряду исследуемых показателей.

При моделировании аллоксанового диабета у крыс наблюдалось статистически значимая гипергликемия уже с 1-х суток эксперимента и продолжающаяся во все исследуемые дни. Во время визуального осмотра животных было выявлено, что крысы отказывались от еды, выглядели ослабленными, наблюдалась повышенная жажда и уремия и выявлялись открытые язвы в местах инъекций аллоксана. По результатам экспериментального применения клеток костного мозга на фоне аллоксанового диабета было зарегистрировано уменьшение уровня глюкозы до показателей интактной группы уже к 7-ым суткам наблюдения. Аналогичные результаты были показаны при исследовании уровня гликемии в сыворотке крови всех исследуемых групп животных.

Определение уровня инсулина в сыворотке крови показало, что концентрация данного гормона статистически значимо уменьшалась при моделировании аллоксанового диабета. Коррекция данной патологии клетками костного мозга способствовала увеличению концентрации данного гормона у опытных животных.

По ряду биохимических показателей, таких как активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровень триглицеридов статистически значимых изменений выявлено не было. Однако при коррекции данной патологии было выявлено статистически значимое увеличение уровня общего холестерина, что говорит о специфическом действии клеток костного мозга на организм животных.

Для более точного представления эффекта клеток костного мозга на организм при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете был проведен гистологический анализ поджелудочной железы, который подтвердил повреждающий эффект выбранной модели сахарного диабета первого

типа в виде деструктивных процессов поджелудочной железы и способность клеток костного мозга корректировать данную патологию.

## ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОЗАМИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НЕУДАЧАМИ В АНАМНЕЗЕ

А.Н. Киселева, Е.В. Бутина

*ФГБУН КНИИГиЛК ФМБА России, г. Киров*

**Введение.** Тромбоз, или тромботический синдром, – патологическое состояние, вызываемое формированием внутри артерий, вен и полостей сердца кровяных сгустков – тромбов.

Как известно, беременность – период повышенного риска тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции, венозного застоя и повреждения стенки сосудов (триада Вирхова). Генетическая предрасположенность к тромбофилии – фактор риска развития тромбозов во время беременности, влияющих на ее течение.

**Цель.** Оценить частоту распределения аллельных вариантов полиморфных генов (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1), ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у женщин с тромбозами и репродуктивными неудачами в анамнезе.

**Материал и методы.** Полиморфизм генов исследован у 123 женщин: у 39 – имевших в анамнезе тромбозы верхних и нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии и репродуктивные неудачи (от 1 до 5 замерших беременностей), у 84 – без тромбозов и патологии беременности. Типирование аллельных вариантов генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с наборами «КардиоГенетика Тромбофилия» («ДНК-Технология», Россия) на детектирующем амплификаторе ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Статистическую обработку данных выполняли с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты.** Сравнительный анализ частоты встречаемости аллельных вариантов полиморфных генов (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1) представлен в таблице 1.

На основании результатов исследования установлено, что аллельный вариант T/C гена ITGB3 встречается статистически значимо чаще у женщин с тромбозами и репродуктивными неудачами в анамнезе, а T/T – у женщин без тромбозов и патологии беременности. Гетерозиготная форма гена F7 достоверно реже регистрируется у женщин с тромбозами и репродуктивными неудачами, а нормальная гомозигота – у женщин без тромбозов и патологии беременности ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1. Частота встречаемости аллельных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями**

Аллельный вариант полиморфного гена	Генотипы	Частота выявления генотипа у обследуемых лиц, %	
		Женщины с тромбозами и репродуктивными неудачами (n=39)	Женщины без тромбозов и патологии беременности (n=84)
F2:20210 G/A	G/G	92,3	98,8
	G/A	7,7	1,2
	A/A	0,0	0,0
F5: 1691 G/A	G/G	94,9	95,2
	G/A	5,1	3,6
	A/A	0,0	1,2
F7: 10976 G>A	G/G	97,4*	73,8
	G/A	2,6*	25,0
	A/A	0,0	1,2
F13: G>T	G/G	59,0	50,0
	G/T	28,2	41,7
	T/T	12,8	8,3
FGB: -455 G>A	G/G	53,8	48,8
	G/A	43,6	44,0
	A/A	2,6	7,2
ITGA2: 807 C/T	C/C	51,3	44,6
	C/T	38,5	47,0
	T/T	10,2	8,4
ITGB3: 1565 T/C	T/T	63,2*	82,1
	T/C	34,2*	16,7
	C/C	2,6	1,2
PAI-1: -675 5G/4G	5G/5G	15,4	16,7
	5G/4G	46,2	52,4
	4G/4G	38,4	31,0

Примечание: \* - статистически значимые различия в группах женщин с тромбозами и репродуктивными неудачами в анамнезе и без патологии беременности,  $p < 0,05$

**Вывод.** Аллельные варианты G/G гена F7 и T/C гена ITGB3 статистически чаще встречаются у женщин с тромбозами и репродуктивными неудачами в анамнезе.

## РАДИОТЕРАПИЯ СИНХРОННОГО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА МЕТОДОМ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ЭСКАЛАЦИИ ДОЗЫ

П.А. Лушникова<sup>1</sup>, Е.С. Сухих<sup>1,2</sup>, П.В. Ижевский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ОГАУЗ «ТООД», г. Томск

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «НИ ТПУ», г. Томск

<sup>3</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

### Цель исследования

Целью данной работы является описание возможного способа радиотерапевтического лечения синхронного гинекологического рака методом интегрированной эскалации дозы на аппарате Elekta Synergy Platform S.

## **Материалы и методы**

У пациентки К. в 2019 году был диагностирован синхронный рак: 1 Рак влагалища I стадия (T1NxM0). Гистологический вариант опухоли: аденосквамозная карцинома влагалища 2. Рак эндометрия I стадия (T1NxM0). Гистологический вариант опухоли: аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с фокусами плоскоклеточной метapлазии. Основной жалобой данной пациентки являлась выраженная болезненность в области преддверия влагалища (локализация опухоли-нижняя 1/3 влагалища).

Выбрана тактика лечения пациентки – 1 этапом проведение курса дистанционной лучевой терапии на область малого таза, влагалища, паховых лимфатических узлов и «буста» (локальное усиление дозы) на область первичной опухоли влагалища; 2 этапом планировалось проведение курса брахитерапии на тело матки.

Учитывая размер опухоли (до 2 см), отсутствие поражения лимфатических узлов по данным объективного осмотра и инструментальных исследований введение цисплатина не требовалось.

Для КТ-разметки полей облучения было выполнено МСКТ ОМТ с использованием индивидуальных фиксирующих устройств. На станции оконтуривания были выделены органы мишени- PTV 46, PTV 69 и органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка, головки бедренных костей). PTV 46 включал в себя матку, тазовые лимфатические узлы, влагалище с паравагинальными тканями, паховые лимфатические узлы и первичную опухоль влагалища.

PTV 69 включал в себя первичную опухоль влагалища.

Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Monaco (версия 5.1) с использованием модели пучка для линейного ускорителя Elekta Synergy. Для каждого дозиметрического плана облучения использовался одинаковый набор технических параметров: энергия фотонного излучения 10 МВ с методикой доставки дозы VMAT с помощью двух полных арок. А также одинаковый набор физических и биологических Функций Ограничения (IMRT Constraint), которые позволяют адекватно распределить дозовую нагрузку на каждую анатомическую структуру как на критические органы, так и на мишени (в данном случае план был создан для облучений двух мишеней, требующих разные по величине суммарные дозы за курс ЛТ: PTV 46 и PTV 69).

Режим фракционирования – РОД на PTV 46 составила 2,0 Гр, на PTV 69 – 3,0 Гр, 5 р/неделю.

## **Результаты и обсуждения**

Пациентке было проведено 23 фракции лучевой терапии на аппарате на аппарате Elekta Synergy Platform S. На область матки, тазовых лимфатических узлов, паховых л/у, влагалища с паравагинальными тканями подведена СОД 46,0 Гр, на область первичной опухоли влагалища подведена СОД 69,0 Гр (эквивалентно 74,0 Гр при стандартном фракционировании).

Сразу после курса лечения была проведена клиническая оценка эффективности- практически полная резорбция опухоли влагалища.

Лучевые реакции – эпителиит 1 степени, эпидермит 2 степени. После назначения противовоспалительной, регенерирующей терапии отмечалось снижение выраженности лучевых осложнений.

### **Выводы**

Мы считаем, что при сочетании гинекологических видов рака, таких как рак влагалища и рак эндометрия, существует возможность применения на 1-м этапе лечения радиотерапии методом интегрированной эскалации дозы для покрытия сразу двух мишеней, что дает возможность сократить время лечения, исключая тем самым развитие радиорезистентности опухоли и уменьшая сроки госпитализации.

## **ПРОБЛЕМЫ СБРОСА И ВЫБРОСА ТРИТИЯ НА АЭС С ВВЭР ТОИ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННОЙ ЗАКОНОДАТЕЛЬНО-НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ**

А.А. Максимов, Д.И. Кабанов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Тритий – радиоизотоп, образующийся в качестве побочного или специального продукта в различных ядерных реакторных системах и в глобальном масштабе в атмосфере в результате взаимодействия космических лучей с азотом. Тритий – слабый бета-излучатель и не представляет внешней радиационной опасности. Однако опасность для здоровья может представлять поступление трития в организм человека. Поэтому важно контролировать его выброс и сброс в окружающую среду с ядерных объектов с помощью стратегий и практик управления радиоактивными отходами, включая соответствующее нормативно-методическое обеспечение. Особую актуальность проблема нормирования трития приобретает в связи со строительством второй очереди Курской АЭС (Курская АЭС-2) с реактором ВВЭР ТОИ.

Проведен анализ проектной документации Курской АЭС-2, выявлена проблема несоответствия заложенных в проект параметров водоотвода станции закрепленному нормативно в ОСПОРБ 99/2010 максимальному значению удельной активности  $A_{H-3}^{PAO}$  трития в жидких средах для отнесения их к радиоактивным отходам, равному  $10^6$  Бк/кг. На основе этого значения, согласно действующим методикам, рассчитывается  $ДС_{H-3,n}^{OA}$  – максимальная величина годового сброса трития через n-й источник сбросов, при которой удельная активность трития в сбрасываемой жидкости не превышает величины  $0,1 \cdot A_{H-3}^{PAO} = 10^5$  Бк/кг – максимальной удельной активности, при которой не вводятся никаких ограничений на использование такой жидкости в хозяйственной деятельности. Выполняя проектные требования по водоотводу для Курской АЭС-2 (3900 м<sup>3</sup>/год на один блок), эксплуатант, чтобы не превысить предела  $0,1 \cdot A_{H-3}^{PAO}$ , должен

сбрасывать со станции не более  $3,9 \cdot 10^{11}$  Бк трития в год. Однако, согласно проекту, величина годового сброса трития –  $3,3 \cdot 10^{13}$  Бк/год, что на два порядка больше приведенной оценки. Таким образом, возникает задача оценки возможности внесения изменений в существующие методические документы, определяющие нормативы предельно допустимых выбросов (ПДВ) и допустимых сбросов (ДС) радиоактивных веществ в окружающую среду в части критериев содержания трития в сбросах и выбросах с АЭС.

Для решения поставленной задачи проведен анализ основных российских нормативных документов, регулирующих выброс и сброс с объектов использования атомной энергии; изучены действующие методики, устанавливающие нормативы ПДВ и ДС радиоактивных веществ в окружающую среду, а также рекомендации для расчетов параметров, необходимых для разработки и установления таких нормативов. Стоит отметить, что в данных методиках тритий рассматривается отдельно от остальных радионуклидов: предложены расчетные формулы, учитывающие вклад поступления трития в организм человека, с дозовым коэффициентом, выбранным в соответствии со Стандартами безопасности МАГАТЭ. Изучена международная и зарубежная практика в области регулирования сброса и выброса радиоактивных веществ с ядерных объектов. В международных стандартах радиационной безопасности отсутствуют требования к выбросу и сбросу трития, но имеется требование по мониторингу выброса и сброса всех долгоживущих радионуклидов, согласно которому необходимо учитывать возможность их накопления в организме человека в результате выброса и сброса в окружающую среду. В качестве основного критерия для расчета нормативов выброса и сброса в международных и зарубежных стандартах выступает суммарная годовая доза на критическую группу населения. Удельная активность радионуклида в сбросе не является ограничительным критерием. Для некоторых площадок и некоторых стран такой критерий применяется в качестве дополнительного. Например, Стандарты защиты от радиации, разработанные Комиссией по ядерному регулированию США, устанавливают предельное значение удельной активности в сбросе, равное  $3,7 \cdot 10^7$  Бк/кг, в Директиве Евратома 96/29/EUR приведено предельное значение удельной активности трития в сбросе, равное  $10^9$  Бк/кг, таков же предел удельной активности трития в сбросе для предприятий Ирана. Все эти величины на несколько порядков выше упомянутой величины  $0,1 \cdot A_{H-3}^{PAO}$ , ограничивающей сброс трития с российских предприятий.

Проведенный анализ позволяет вынести на обсуждение некоторые предложения о возможных путях изменения российского подхода к нормированию сброса трития в окружающую среду. На данный момент нормативы ДС для каждого радионуклида и каждого источника сбросов определяются путем выбора наименьшей из четырех рассчитанных величин:  $ДС_{i,n}^{DO3}$ ,  $ДС_{i,n}^{PB}$ ,  $ДС_{i,n}^{DO}$  и  $ДС_{i,n}^{OA}$ , каждая из которых является максимальной с точки зрения превышения тех или иных санитарно-эпидемиологических критериев (для  $ДС_{i,n}^{DO3}$  это дозовая квота для предприятия; для  $ДС_{i,n}^{PB}$  – уровни вмешательства для питьевой воды; для  $ДС_{i,n}^{DO}$  – предел удельной активности радионуклида в

донных отложениях; для  $DC_{i,l}^{OA}$  – величина  $0,1 \cdot A_{i,l}^{PAO}$ ). Данный подход, на наш взгляд, является чрезмерно консервативным. Расчет нормативов ДС может быть ограничен условием неперевышения установленной для организации квоты на облучение населения, что согласуется с международной практикой.

В российских методических документах для расчета ПДВ и ДС трития используется дозовый коэффициент, который рекомендуется принять равным  $2,6 \cdot 10^{-8}$  (Зв·л)/(Бк·год), при этом не учитывается факт различия дозовых коэффициентов для различных химических форм трития (газообразный тритий – НТ, оксид трития – НТО, органически связанный тритий – ОСТ). На наш взгляд, целесообразна доработка соответствующих документов с точки зрения учета влияния перечисленных соединений трития на население. Имеются и менее значимые недоработки российских методик и руководств по безопасности (например, отсутствие в методических указаниях значения коэффициента межфазного распределения радионуклида между водой и донными отложениями для трития), устранение которых, на наш взгляд, приведет к улучшению методического обеспечения в данной области.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при возможном частичном пересмотре нормативно-методической документации в части содержания трития в сбросе с АЭС возможно решение проблемы несоответствия проектной величины годового сброса трития для Курской АЭС-2 нормативным пределам объемной активности трития в сбросе. При этом, как показывает зарубежная практика, такой подход не должен негативно сказаться на дозовой нагрузке для населения.

#### РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА С РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКИМ ЗАБОРОМ НИЖНЕЙ ЭПИГАСТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ

А.Т. Мустафаев, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов

*МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.*

Несмотря на разнообразие методов коррекции эректильной дисфункции, на сегодняшний день единственным методом, удовлетворяющим критерию физиологичности является реваскуляризация полового члена.

Современные методы реваскуляризации полового члена, основанные как на принципе артерио-артериального, так и на принципе артерио-венозного анастомоза, объединяет общий источник дополнительной перфузии – нижняя эпигастральная артерия, которая в силу своих анатомо-физиологических особенностей является идеальным донорским сосудом. Мы представляем новый метод артерио-венозного анастомоза с ретроперитонеоскопическим методом забора артерии. Также новшеством нашего метода является антеградное наложение анастомоза, что также снижает риск развития одного из основных осложнений – тромбоза анастомоза.

**Цель исследования:** оценить непосредственные результаты реваскуляризации полового члена с ретроперитонеоскопическим забором артерии и наложением антеградного анастомоза между нижней эпигастральной артерией и глубокой дорсальной веной.

**Материалы и методы:** на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России было прооперировано 17 пациентов с васкулогенной эректильной дисфункцией в период с 2018 по 2019 гг.

По клинико-лабораторным данным и по возрасту больные были однородны (средний возраст у пациентов 32 года (22-35 лет), по данным фармакодоплерометрии у 12 пациентов выявлен исключительно артериальный компонент ЭД, у 5 пациентов – смешанная форма васкулогенной эректильной дисфункции. Операции выполнялась по разработанной нами методике. Ретроперитонеоскопический этап выделения нижней эпигастральной артерии выполнялся одновременно с этапом выделения сосудов на половом члене.

В послеоперационном периоде изучали частоту интра- и послеоперационных осложнений, длительность пребывания больного в стационаре, сроки реабилитации.

**Результаты:** длительность операции 86,5 (63-110) мин. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений у исследуемых пациентов зарегистрировано не было, во всех случаях анастомоз функционировал «адекватно», на 1 сутки отмечались спонтанные адекватные эрекции у 11 пациентов, у 6 пациентов на 2 сутки. Пациенты были выписаны в среднем на 5 сутки. Ограничение физических нагрузок, занятий спортом у пациентов – 14 дней. За период наблюдения, у прооперированных пациентов, случаев рецидива ЭД зафиксировано не было.

**Вывод:** при проведении реваскуляризации предлагаемым нами методом, у пациентов отмечается уменьшение сроков оперативного вмешательства, за счет одновременной работы двух бригад хирургов, снижается срок реабилитации без потери эффективности вмешательства, минимальный косметический дефект. Также за счет антеградного наложения анастомоза, тромбоз анастомоза не был зафиксирован.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ЦЕЛЯХ ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНА

И.А. Прудников

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

В основе профессиональной деятельности любого спортсмена лежит выполнение физической нагрузки. При этом базовой составляющей его функциональной готовности является физическая работоспособность [2, 3, 5].

Применение транскраниальной электростимуляции, направленное на коррекцию функционального состояния спортсменов, по-прежнему, остается актуальной задачей.

Для исследования влияния трехкратной транскраниальной электростимуляции была сформирована Группа «МДМ-3», которая включала 10 спортсменов различных видов спорта (циклические и игровые), среди них 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст  $21 \pm 0,8$  и  $22,3 \pm 1,3$  лет, соответственно. Спортивный разряд от 1-ого взрослого до мастера спорта. Спортсмены были разделены на две рандомизированные подгруппы: «Контроль» (5 человек) и «Воздействие» (5 человек). Стимуляция осуществлялась прибором МДМК-4. Время воздействия ТЭС – 20 минут.

Состояние спортсменов оценивалось по субъективным ощущениям, а также объективными методами диагностики, используемыми в лаборатории №49 Экспериментальной спортивной медицины (эргоспирометрия на велоэргометре «до отказа», спирометрия, динамометрия, осциллометрия, электроэнцефалография и другие) [4, 7].

По данным самооценки физического и эмоционального состояния, а также количества жалоб регистрируемых в АПК «Диамед-МБС» при комплексном обследовании, можно отметить следующее: выраженное снижение количества жалоб в группе воздействия по сравнению с контролем – с  $8,2 \pm 2,9$  до  $3,8 \pm 1,4$  и с  $5,6 \pm 2,8$  до  $5,0 \pm 3,1$ , соответственно, при этом самооценка физического и эмоционального состояния практически не изменились в обеих группах. По результатам динамической оценки совокупности средних значений показателей комплексного обследования и физической работоспособности в Группе «МДМ-3», отмечается отсутствие отрицательного влияния транскраниальной электростимуляции на функциональное состояние спортсменов. При этом активирующий характер трехкратного ТЭС-воздействия подтверждается улучшением показателей физической работоспособности и психоэмоционального состояния спортсменов. Разнонаправленность изменений большинства показателей через день после 3-й стимуляции, как в группе Воздействия, так и в контрольной, не позволяет нам сделать вывод о наличии «срочного» эффекта от 3-х процедур ТЭС. Однако, через 12 дней после последней ТЭС, отставленный эффект стимуляции в группе Воздействия проявился в изменении наиболее устойчивых показателей физической работоспособности и системы ее обеспечения: время выполнения нагрузки «до отказа», время наступления анаэробного порога, максимальное потребление кислорода, мощность нагрузки на уровне ПАНО, общее периферическое сопротивление сосудов. В тоже время, со стороны психоэмоциональной сферы, где большинство показателей достаточно лабильны, в группе Воздействие было получено устойчивое снижение выраженности степени невротизации и тревожности, улучшение самочувствия, активности и настроения [1, 6].

Таким образом, транскраниальная электростимуляция оказывает положительное влияние на психоэмоциональное состояние спортсмена и незначительное влияние на его физическую работоспособность.

## Список литературы

1. Киш А.А., Прудников И.А. Использование биоэлектродграфии в медицине и психофизиологии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 1. – С. 96–105.
2. Назарян С.Е., Орлова Н.З., Брагин М.А. Вклад социально-психологических факторов в функциональную готовность спортсмена // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – № 2. – С. 107–110.
3. Разинкин С.М., Гусакова Е.В., Толоконин А.О., Альмяшева М.И., Русенко Н.И., Иноземцева Е.С., Пахомова И.В. Результаты определения информативности методов оценки функциональных резервов при проведении оздоровительной программы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2007. — № 2. — С. 32—33.
4. Разинкин С.М., Котенко К.В., Переборов А.А. Система оценки эффективности лечения // В книге: Восстановительная медицина и реабилитация 2009. — 2009. — С. 166-167.
5. Разинкин С.М., Самойлов А.С., Петрова В.В., Шулепов П.А., Киш А.А., Брагин М.А. Избранные лекции по спортивной медицине. -М.: Научная книга, 2018. – 664 с.
6. Разинкин С.М., Фомкин П.А., Брагин М.А., Королёв А.Д. Использование капсулы для сна с целью коррекции психоэмоционального состояния у спортсменов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – № 5. – С. 37–44.
7. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Петрова В.В., Фомкин П.А., Выходец Е.Т. Методологические аспекты оценки эффективности технологий спортивной медицины // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – № 4. – С. 45 – 55.

## ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО ТОКА СПЕЦСРЕДСТВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Т.В. Фомина, И.А. Веселовский

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

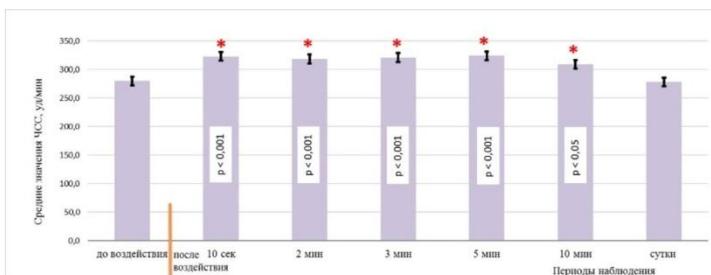
Одним из приоритетов научно-технологического развития РФ в ближайшие 10-15 лет является направление, обеспечивающее противодействие терроризму, а также другим источникам опасности для общества. Таким направлением является использование электрошоковых устройств (ЭШУ), где действующим фактором является сильный электрический ток.

Электрошоковые устройства используются для кратковременного вывода из строя правонарушителей или как средство самообороны. В зависимости от места приложения электродов и состояния биообъекта влияние на сердечно-сосудистую систему может иметь разную выраженность. Она чаще всего реагирует тахикардией или брадикардией, также имеются случаи отсутствия реакции на воздействие или выявление экстрасистолий и других патологий.

**Цель работы** – исследовать влияние импульсного тока электрошоковых устройств на сердечно-сосудистую систему кроликов с заданными параметрами воздействия.

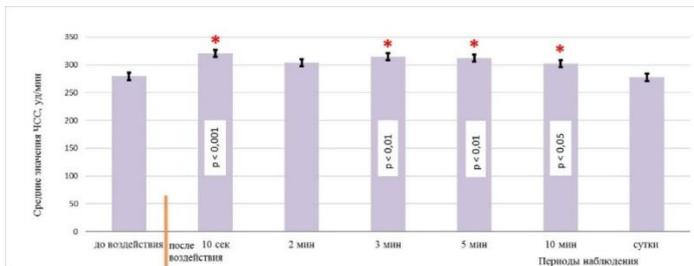
**Материалы и методы:** исследования проведены на кроликах породы Советская шиншилла, массой 2,5-3 кг. Параметры источников воздействия ЭШУ: напряженность искрового разряда на электродах – 76,8-77,76 кВ, частота повторения импульсов – 100-110 Гц, мощность – 3 Вт. Было проведено 2 серии повторных экспериментов с ЭШУ и одна серия с ложным воздействием. Количество животных – 30 особей. Во время эксперимента животных мягко фиксировали на станке. Electroды крепились к задней поверхности шеи. Расстояние между электродами 4 см. Запись ЭКГ велась в третьем стандартном отведении до воздействия; через: 10 с, 2 мин, 3 мин, 5 мин и 10 мин после воздействия. Частоту сердечных сокращений определяли по количеству зубцов R за 1 минуту. Учет нарушений ритма сердечной деятельности проводили путем визуальной оценки ЭКГ в разные сроки наблюдения. Исследования выполнены соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС). Проводили сравнительную статистическую оценку результатов действия ЭШУ и контроля с использованием программы Statistica по критерию Стьюдента для связанных выборок.

**Результаты.** Анализ ЭКГ показал наличие тахикардии после воздействия у всех взятых в эксперимент с ЭШУ 20 кроликах. Эти изменения сводились к снижению вольтажа зубцов и изменениям ЧСС. К 10 минуте наблюдения у всех животных отмечалась тенденция к возвращению к фоновым значениям. Значения по группе кроликов представлены на рисунке 1, 2 и 3. В группе Контроля с ложным воздействием значимых различий не отмечено.



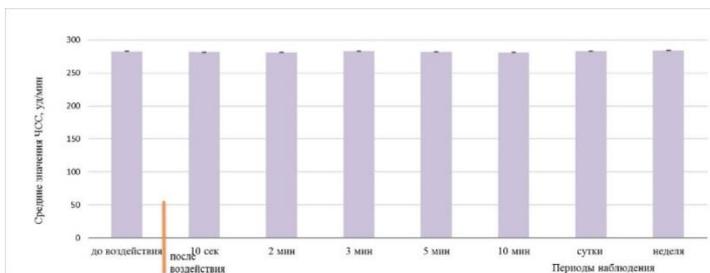
**Рис. 1** Средние значения частоты сердечных сокращений по группе кроликов (n=10) в различные периоды после воздействия в серии 1.

Примечание: \* – значимые различия относительно фона по критерию Стьюдента для связанных выборок



**Рис. 2** Средние значения частоты сердечных сокращений по группе кроликов (n=10) в различные периоды после воздействия в серии 2.

Примечание: \* – значимые различия относительно фона по критерию Стьюдента для связанных выборок



**Рис. 3** Средние значения частоты сердечных сокращений по группе кроликов (n=10) в различные периоды после ложного воздействия

**Заключение:** изученные варианты ЭШУ в период 3 с действия вызывают тахикардию сразу после воздействия, которая сохраняется до 10 минут. На первые сутки после воздействия не было отмечено случаев нарушения в функциональном состоянии организма.

## КОНКОРДАНТНОСТЬ МЕТОДОВ МОНИТОРИНГА ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА

В.В. Черанев, М.А. Логинова, Д.Н. Смирнова,  
С.С. Кулявина, О.А. Махова, И.В. Парамонов

*ФГБУН КНИИГиЛК ФМБА России, г. Киров*

**Введение.** Мониторинг уровня химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является эффективным прогностическим инструментом для диагностики различных посттрансплантационных осложнений. В настоящее время существует несколько

методов количественной оценки уровня собственных клеток пациента, характеризующихся различными чувствительностью и воспроизводимостью. Наибольшее распространение в лабораторной практике получили методы мультиплексной STR (Short Tandem Repeat) ПЦР и InDel (Insertion/Deletion) ПЦР в реальном времени. Первый в качестве маркеров использует короткие tandemные повторы (STR), метод обладает высокой точностью при детекции высокого (более 5% собственных клеток пациента) уровня химеризма и имеет стандартизованную панель высокоинформативных маркеров. Второй – использует биаллельный полиморфизм типа инсерция/делеция (InDel), и в сравнении с предыдущим, метод обладает большей чувствительностью (до 0,01%) и более быстрым протоколом выполнения анализа.

**Цель исследования.** Сравнение результатов количественной оценки химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, полученных методами STR ПЦР и InDel ПЦР.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования служили биологические образцы пациентов и доноров – периферическая кровь и костный мозг (по 2 химерных образца для двух пар донор/реципиент, один химерный образец для одной пары донор/реципиент), образцы ДНК внешнего контроля качества (10 химерных образцов для одной пары донор/реципиент). Препараты ДНК для оценки уровня химеризма были получены методом колоночной фильтрации с применением наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAgen, Германия).

Оценку уровня химеризма проводили методом InDel ПЦР в реальном времени с использованием панели, состоящей из 25 полиморфизмов и одного референсного гена. Для проведения количественной ПЦР в режиме реального времени в качестве флуоресцентной метки зонда использовали 5'-FAM, в качестве гасителя флуоресценции зонда - 3'-RTQ. Детекцию сигнала проводили на приборе ДТ-96 (ДНК-Технология, Россия).

Оценку уровня химеризма методом мультиплексной STR ПЦР осуществляли с помощью наборов реактивов «COrDIS Plus» (ГОРДИЗ, Россия). Амплификацию проводили на приборе «Mastercycler nexus» (Eppendorf, Германия). Анализ продуктов ПЦР методом фрагментного анализа осуществляли на генетическом анализаторе 3500xl (Thermo Fisher Scientific, США).

**Результаты.** Оба указанных метода мониторинга химеризма характеризуются наличием двух последовательных этапов: первый – это поиск информативных маркеров (InDel или STR) для пациента и донора, позволяющий выявлять маркеры, обнаруживаемые у пациента, но не детектируемые у донора, и наоборот; второй – собственно анализ количественного химеризма с использованием информативных маркеров.

Количественную оценку уровня химеризма проводили для каждой исследуемой пробы двумя методами. Максимальное расхождение между

полученными результатами составило 6% (Табл. 1), в случае, когда уровень собственных клеток пациента был равен 61% при измерении методом STR ПЦР и 67% при – InDel ПЦР. Для остальных измерений расхождение не превышало 4,70%.

**Таблица 1. Результаты количественной оценки общего химеризма образцов**

№ образца	Уровень собственных клеток, определенный методом....%		№ образца	Уровень собственных клеток, определенный методом....%	
	InDel ПЦР	STR ПЦР		InDel ПЦР	STR ПЦР
1	5,8	4,9	9	0,5	0,6
2	4,9	3,4	10	10,6	10,2
3	3,8	2,3	11	28,4	29,5
4	4,1	1,8	12	41,0	44,4
5	6,3	2,2	13	67,0	61,0
6	30,5	29,2	14	67,5	65,0
7	5,3	6,6	15	0	0
8	2,3	2,6	-	-	-

В ходе проведения исследования метод STR ПЦР, в зависимости от выбранного маркера, показал чувствительность от 2,0 до 0,5% собственных клеток пациента. В анализируемых образцах было выявлено от 9 до 20 информативных маркеров, однако часть маркеров была исключена из анализа, по причине значительного количества «stutter» пиков, образующихся в ходе неспецифической амплификации, затрудняющих интерпретацию специфического сигнала. Для выполнения исследования методом STR ПЦР требуется не менее 9 часов.

При анализе исследуемых образцов метод InDel ПЦР, в зависимости от выбранного маркера, показал чувствительность от 1,0 до 0,1% собственных клеток пациента. Количество информативных маркеров, выявленных в исследуемых образцах, составляло от 4 до 9. В связи с тем, что зависимость порогового цикла (Ct) от количества ДНК в реакции имеет экспоненциальную природу, мониторинг химеризма в образцах с высоким содержанием собственной ДНК пациента (50% и выше) осуществляли по донорским информативным маркерам. Полный цикл выполнения анализа занимает 6,5 часов.

Выводы.

Метод InDel ПЦР характеризуется более высокой чувствительностью, но меньшим количеством информативных маркеров по сравнению с методом STR ПЦР.

В ходе проведенных исследований не выявлено значительных расхождений в результатах мониторинга количественного химеризма двумя методами. Метод InDel ПЦР является оптимальным методом мониторинга количественного посттрансплантационного химеризма, с учетом его большей разрешающей способности и возможностью получения результата за один рабочий день.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА КОМПЛЕКСЕ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ «ПРОМЕТЕУС»

А.Е. Шемяков<sup>1,2,3</sup>, В.Е. Балакин<sup>1,3</sup>, С.И. Заичкина<sup>2</sup>,  
О.М. Розанова<sup>2,3</sup>, Е.Н. Смирнова<sup>2,3</sup>, С.С. Сорокина<sup>2</sup>,  
А.А. Пряничников<sup>1,3</sup>, М.А. Белыхин<sup>1,3</sup>, Т.А. Белякова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФТЦ ФИАН, г. Протвино

<sup>2</sup>ИТЭБ РАН, г. Пущино

<sup>3</sup>ЗАО «Протом», г. Протвино

В настоящее время протонная терапия (ПТ) используется для лечения многих видов онкологических заболеваний. Она особенно подходит в тех случаях, когда другие способы лечения не могут обеспечить должного терапевтического эффекта, а традиционная лучевая терапия представляет большой риск для пациента. ПТ особенно результативна для лечения опухолей глаза и глазной впадины, опухолей головного мозга, рака предстательной железы и детской онкологии. Однако, массовое использование ПТ для лечения новообразований все еще недоступно в связи с высокой стоимостью строительства и эксплуатации большинства ускорителей для протонов. К тому же, зачастую протонные центры являются медицинскими учреждениями или находятся на территории медицинских комплексов, что накладывает ограничения на регулярное использование данных установок для исследовательских целей. В России на данный момент существует 6 центров где возможно проведение протонной лучевой терапии: на базе ПИЯФ в г. Гатчина, на базе ОИЯИ в г. Дубна, ЛДЦ МИБС г. Санкт-Петербург, ФВЦМР ФМБА в г. Дмитровград, МРНЦ г. Обнинск, на базе ФТЦ ФИАН г. Протвино.

Для широкого применения ПТ в ФТЦ ФИАН совместно с ЗАО «Протом» разработан компактный комплекс протонной терапии «Прометеус». Комплекс является отечественной разработкой и полностью производится на территории РФ. В настоящее время работают две установки, на которых пролечено более 300 пациентов.

Важным отличием комплекса протонной терапии «Прометеус» является то, что он разрабатывается и эксплуатируется в рамках научно-исследовательского предприятия, что предоставляет возможность проведения физических и биологических экспериментов. Данный комплекс состоит из компактного синхротрона диаметром 5 м и массой 15 т, встроенной рентгеновской трубки и детектора, кресла для иммобилизации пациента, комплекта программного обеспечения. Установка способна ускорять протоны в диапазоне энергий 30-330 МэВ. Главной особенностью комплекса является использование таких современных методик, как: сканирование тонким лучом (pencil-beam scanning), позволяющее проводить облучение с модуляцией интенсивности (IMPT), встроенный рентгеновский томограф (cone-beam CT) для планирования и верификации облучения, а также использование специализированной системы иммобилизации и позиционирования пациента, позволяющей проводить быструю

фиксацию и коррекцию положения с точностью  $<0,5$  мм. Облучение объектов-мишеней осуществляется в импульсном режиме методом сканирования тонким пучком протонов по заданному объему. Диаметр пучка зависит от энергии и составляет 5-20 мм. Важной характеристикой лучевой терапии является длительность нахождения пациента в иммобилизирующем устройстве. Так, среднее время на сеанс облучения составляет 6 мин, а с учетом времени на укладку и верификацию – 10 мин. Средний объем области облучения составляет  $155 \text{ см}^3$ .

Для проведения радиобиологических экспериментов разработана специальная платформа для фиксации объектов, позволяющая облучать с разных направлений. В программу контроля и управления установкой были внесены дополнения, позволяющие быстро составлять планы облучения по заданным координатам на платформе и с заданной интенсивностью пучка. Появление такого оборудования создало предпосылки для создания исследовательского модуля, на котором проводятся эксперименты на культурах нормальных и опухолевых клеток мышей, лимфоцитах здоровых и с разными формами и стадиями онкозаболеваний людей, а также лабораторных животных в условиях тотального и локального облучения разных частей тела.

Помимо радиобиологических исследований, на комплексе ведутся активные работы по изучению влияния плотноионизирующего излучения на электронику и тестирование электронных модулей. При работе в радиационных условиях и при космических полетах необходимо чтобы аппаратура работала безотказно и выдерживала высокие дозовые нагрузки. Комплекс «Прометеус» является удобной площадкой для испытаний такой техники в виду своей доступности и соответствии всем требованиям для проведения точного облучения исследуемых систем.

Еще одним важным направлением научных работ является совершенствование проведения лучевой терапии пациентов. Так, на комплексе отрабатываются новые методики создания томографических изображений с синхронизацией по дыханию для облучения подвижных опухолей. Совместно с зарубежными коллегами идет подготовка и первые исследования по возможности применения протонной томографии на комплексе «Прометеус», что позволит получать более точные изображения объектов и повысит точность подведения дозы.

В результате был проведен комплекс радиобиологических исследований в условиях *in vivo* и *in vitro* с использованием разнообразных методик в зависимости от способов доставки пучков протонов, дозы и объемов облучения. Эксперименты на модельных объектах внесли существенный вклад при освоении и отладке оборудования, апробирования разных вариантов позиционирования, контроля корректной доставки дозы, решения проблем дозиметрии. Получены уникальные экспериментальные данные по определению относительной биологической эффективности протонов при облучении животных как низкими, так и высокими дозами с использованием батареи современных чувствительных тестов, отработаны схемы гипофракционированного лечения солидной карциномы Эрлиха у мышей, исследованы проблемы рецидивирования опухолей

после радиотерапии, что вносит важный вклад в понимание специфики действия протонов на живые объекты. Полученные данные открывают новые возможности как для развития ПТ, так и использования их при оценке радиационной нагрузки при длительных космических полетах.

## Раздел 4. Цифровая медицина

### ПРИВЛЕЧЕНИЕ ИТЕРАТИВНЫХ АЛГОРИТМОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ПУЧКУ КОНУСНОГО ТОМОГРАФА

А.И. Адарова, А.Е. Чернуха, А.Н. Соловьев

*МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск*

Реконструкция медицинских изображений на основе полученных проекций объектов может быть выполнена несколькими способами. Одним из таких способов является итерационный метод (ART, E-ART). Данный метод позволяет снизить лучевую нагрузку на исследуемый объем путем уменьшения числа снимаемых проекций, без ухудшения качества итогового изображения. Оба этих аспекта могут обеспечить повышение качества лучевой терапии.

На сегодняшний день компьютерная томография, выполняемая на спиральном томографе с большим числом проекций, является стандартом при проведении диагностических исследований и используется при последующем планировании лучевой терапии. Привлечение итеративных алгоритмов реконструкции применительно к пучку конусного томографа позволяет решить несколько практических задач. Во-первых, это снижение дозовой нагрузки на пациента, что может быть критичным как с точки зрения радиобиологических показаний для ряда резистентных опухолей, так и с точки зрения потенциальной возможности проведения регулярных томографий для выявления структурных изменений тела пациента как ответа на лечение. Во-вторых, малоракурсная томография может использоваться как более точное средство позиционирования пациента по сравнению с одиночной проекцией.

Работа посвящена описанию непосредственно применяемого математического аппарата в части описания работы алгоритмов ART и E-ART, а также механизмам минимизации влияния артефактов реконструкции при малоракурсной томографии. Приведены результаты анализа полученных реконструктивных изображений для модельных (параллелепипед определенного размера с полостями) и натуральных (голова человека) объемов. Показаны характерные артефакты реконструкции в зависимости от числа итераций, а также сравнительные характеристики итеративного метода и метода Фельдкампта. Помимо этого, продемонстрировано, что даже при наличии сверхмалого числа проекций (две проекции) возможно восстановление такого изображения, которое сохраняет размеры структур, что может быть использовано для задачи позиционирования пациента.

Были изучены свойства алгебраического и эвристического итерационного алгоритма в модельной задаче, связанных с решением переопределенных задач, выбором коррекции решений, влиянием обзорности. Предложенный метод обладает несомненной научной новизной и практической значимостью. Результаты данной работы могут быть внедрены в клиническую практику центра и применяться для реконструкции изображений, получаемых на встроенном томографе протонного терапевтического комплекса «Прометейс».

#### **Список литературы**

1. Лихачев А.В. Алгоритмы томографической реконструкции. Уч.пособие. Новосибирск – 2013.
2. Казанцев И.Г. Численные и геометрические методы математического моделирования в многомерных задачах томографии и обработки изображений. Диссертация на соискания ученой степени доктора физико-математических наук. Новосибирск – 2014.

### **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БИОКИНЕТИКИ ЦИСПЛАТИНА В ЗАДАЧАХ ОПТИМИЗАЦИИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Д.А. Гиневский, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Резюме.** Для оптимизации химиолучевой терапии рака предлагается математическая модель за счёт введения модифицирующего агента. Разработана модель пространственно-временного распределения модифицирующего агента – химиотерапевтического препарата с заданными физико-химическими свойствами на тканевом и клеточном уровнях организации биологической ткани.

**Ключевые слова:** облучение, химиотерапия, опухоли, платина, распределение в клетке, математическая модель.

Перспективным направлением оптимизации лучевой терапии (ЛТ) рака является «биофизическое нацеливание» высокоэнергетических излучений за счёт введения модифицирующего агента (МА) – элемента с высоким  $Z$  (атомным номером). Проведение ЛТ в момент их наибольшей концентрации в клетке позволяет увеличить вероятность полного уничтожения опухоли при минимальном поражении нормальных тканей. Эффект достигается за счёт генерирования каскада вторичных электронов на орбиталях элементов с высоким  $Z$ . Вторичные электроны имеют короткую длину пробега, но достаточную энергию для разрушения ДНК и мембран опухолевой клетки. Наиболее перспективными модифицирующими агентами являются широко применяемые

при химиотерапии опухолей препараты платины (цисплатин, карбоплатин и др.)[1].

При оптимизации режимов химиолучевой терапии злокачественных новообразований дозовое распределение следует распределению МА в ткани [2]. Следовательно, информация о распределении МА в клетках и тканях, равно как во всём организме, необходима для расчета дозовых нагрузок. Современные модели фармакокинетики лекарственных средств описывают процессы, происходящие в условных «камерах» (кровь – орган – опухолевая ткань), но не позволяют описать пространственное распределение препарата как внутри опухоли, так и на границе «опухолевая / здоровая» ткань.

**Цель исследования:** разработка трёхмерной математической модели процесса пространственного распределения МА в тканях организма в зависимости от исходной концентрации препарата в крови.

Метод моделирования предполагает представление биологической структуры в виде случайно неоднородной среды, в которой происходит процесс рассасывания МА. При этом параметры, которые невозможно строго определить в экспериментах на культурах клеток или на животных (в силу большого количества влияющих на них факторов), приняты как величины подчиняющиеся законам несвязанных между собой случайных процессов [3].

Параметрами модели являются частная реализация случайного процесса, построенного на базе превалирующего биологического процесса, значения которого могут быть определены экспериментально. Например, константы Михаэлиса, максимальные скорости ферментативных биохимических реакций, удельная объемная скорость пиноцитоза и т.д. При этом коммулянтами этого процесса могут служить структуры или структурные нарушения, различные биофизические процессы. Например, плотность кровеносных сосудов, образование канальцев в кровеносных капиллярах, клеточная плотность, извилистость межклеточной среды и т.д.

**Результаты:** разработана математическая 3D модель процесса кинетики распределения МА в тканях организма в зависимости от исходной концентрации препарата в крови. Проведен эксперимент (*in silico*) на основании данных о концентрации цисплатина при условии его внутривенного капельного введения онкологическому больному. Решение системы уравнений со случайными коэффициентами, позволило получить оценки динамики распределения цисплатина в объёме от 1 см<sup>3</sup> содержащем клетки опухоли и здоровых тканей. Заключение: Разработанная модель представляется единственно возможной для получения необходимой информации по пространственно-временному распределению химиотерапевтических препаратов с заданными физико-химическими свойствами на тканевом и клеточном уровнях организации живого организма.

### Список литературы

1. Schermann R, Vogel S, Ebel K, Bald I / The Physico-Chemical Basis of DNA Radiosensitization: Implications for Cancer Radiation Therapy.// Chem. Eur. J., 2018, v. 24, pp. 10271 – 10279, <https://doi.org/10.1002/chem.201800804>
2. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. // Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of ICNCT-12. /Edited by Y. Nakagawa, T. Kobayashi and H. Fukuda. October 9-13, 2006 Takamatsu, Kagawa, Japan. p. 531-534.
3. Кляцкин В.И. Стохастические уравнения и волны в случайно-неоднородных средах. "Наука", 1980.–335 с.

## ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ТРЕНАЖЕРНОЙ ПОДГОТОВКИ ОПЕРАТОРОВ СЛОЖНЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Н.А. Климова

*ГБОУ Школа № 1981, г. Москва*

Возможность обучения операторов сложных технических систем на реальной технике ограничена и зависит от наличия достаточного количества соответствующих учебно-тренировочных средств, ресурсной обеспеченности и т.д. Поэтому все большее распространение получают концепции «полной подготовки» и «программированного» обучения на тренажерах. Установлено, что операторы, регулярно тренировавшиеся на тренажере, быстрее начинают самостоятельную деятельность, ее качество достоверно выше, чем у операторов, не освоивших задание на тренажере [1].

Процесс тренировки сопровождается повышением качества профессиональной деятельности и оптимизацией нервно–эмоциональных реакций оператора. Оценка уровня тренированности оператора только по успешности выполнения задания (по конечному результату) не всегда достоверна: высокая оценка может быть достигнута за счет избыточного напряжения сил, работы на пределе психических и психофизиологических возможностей (при отсутствии выработанных и устойчивых навыков). При этом надёжность профессиональной деятельности человека может оказаться довольно низкой, что особенно проявляется при усложнении условий выполнения заданий. Характерно, что стабилизация психофизиологических показателей наступает несколько позже, чем показателей качества деятельности [1]. Последнее имеет принципиальное и решающее значение при определении необходимого объема тренировок и оценке уровня обученности оператора. Надёжность деятельности значительно повышается, когда результаты выполнения упражнения становятся стабильными, а уровень физиологических реакций соответствует сложности выполняемой задачи.

Современные концепции построения системы психофизиологической оценки подготовленности оператора на тренажерах определяет комплекс характеристик, который следует использовать для повышения объективизации

оценивания [2-4]. Этот комплекс должен включать характеристики: эффективности выполнения задания, степени психофизиологического напряжения и резервных возможностей оператора.

Показатели психофизиологического напряжения являются важными, но косвенными показателями подготовленности оператора. Основными (прямыми) являются показатели эффективности деятельности. Поэтому было бы ошибкой забывать о приоритетности регистрируемых профессиональных показателей при оценивании подготовленности оператора. В то же время общий уровень его подготовки определяется не только качеством решения задач профессиональной деятельности, но и способностью в процессе ее выполнения решать и выполнять дополнительные задачи, что имеет большое значение, прежде всего, для оценивания надежности деятельности оператора при усложнении ее условий и возникновении аварийных ситуаций.

Возможность выполнения дополнительной задачи определяется уровнем резервных возможностей оператора по отвлечению внимания от выполнения основной задачи, что в первую очередь зависит от навыков перераспределения внимания, от широты оперативного поля зрения оператора. О резервных возможностях свидетельствует объем дополнительной информации, которую способен переработать оператор в процессе выполнения различных элементов полета. Количественная характеристика деятельности оператора по переработке этой информации является показателем резервов его внимания и может быть использована для оценивания уровня тренированности.

Оператор, выполняя задание на тренажере, решает дополнительную задачу по методике «Резервы внимания» (но не в ущерб качеству выполнения основной задачи деятельности) [1, 2, 4]. В этом смысл определения резервов внимания (остаточного внимания), на что должно быть указано оператору перед началом профессиональной деятельности.

Тренировки в выполнении дополнительной задачи в процессе профессиональной деятельности являются эффективным средством совершенствования структуры распределения и переключения внимания оператора, расширения его оперативного поля зрения. Методика определения резервов внимания выполняет в этом случае двойную функцию: способствует тренировке операторов в распределении и переключении внимания, расширению оперативного поля зрения и служит контрольным тестом для определения уровня тренированности. Динамический контроль резервов внимания, осуществляемый совместно с контролем эффективности деятельности, позволяет полнее оценить уровень подготовленности оператора. Кроме того, при проведении тренажерной подготовки это позволяет повысить функциональную надежность профессиональной деятельности операторов.

### **Список литературы**

1. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Паттерны функциональных состояний оператора. М.: Наука, 2010. 390 с.

2. Прудников Л.А., Климов Р.С. Потенциальные возможности управления профессиональной подготовкой операторов на основе оценки психофизиологического состояния // Современное образование. 2016. № 2. С. 52-64.

3. Климов Р.С. Метод оценивания профессиональной подготовленности операторов робототехнических комплексов // Тренды и управление. 2016. № 4. С. 430-437.

4. Климов Р.С. Метод управления профессиональной подготовкой операторов эргатических систем // Математические методы в технике и технологиях - ММТТ. 2016. № 10 (92). С. 178-179.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ПРИЗНАКОВ ДЛЯ СЕГМЕНТАЦИИ МРТ ИЗОБРАЖЕНИЙ

В.С. Козлов, В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев, Е.В. Поляков

*НИЯУ «МИФИ», г. Москва*

Предметом исследования данной работы является поиск наиболее информативных текстурных признаков для задачи текстурной сегментации трехмерных магнитно-резонансных изображений головного мозга человека. Существует несколько десятков [1] признаков, применяемых в текстурном анализе, но для каждой конкретной задачи определяющими являются лишь несколько из них [2]. В зависимости от подхода к анализу текстуры признаки делятся на несколько типов (рис. 1).



Рис. 1 Классификация текстурных признаков

При статистическом подходе к анализу текстурных областей изображения трактуются как реализации некоторого случайного процесса [3]. Статистические признаки вычисляются на основе матриц смежности и являются инвариантными к

повороту, сдвигу и масштабированию, хотя и отличаются высокой вычислительной сложностью.

При геометрическом и модельном подходах считается, что изображение состоит из повторяющихся примитивов, геометрических, либо текстурных. Спектральные подходы опираются на частотные характеристики изображений [4].

Данная работа посвящена разработке компьютерной системы, позволяющей визуализировать трехмерные магнитно-резонансные изображения головного мозга и рассчитывать статистические текстурные характеристики областей, содержащих те или иные ткани, с целью выявления минимального набора текстурных признаков, позволяющих наиболее точно и однозначно производить классификацию.

### **Список литературы**

1. Анализ методов сегментации текстурных областей изображений в системах обработки изображений, Шитова О. В., Пухляк А. Н., Дроб Е. М., Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2014
2. Исследование текстурных признаков для диагностики заболеваний костной ткани по рентгеновским изображениям, Гайдель А. В., Первушкин С. С., Компьютерная оптика, 2013
3. Textural Features for Image Classification, Robert M. Haralick, K. Shanmugam, Its'Nak Dinstein, IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, 1973
4. Методы текстурного анализа изображений, обработка данных дистанционного зондирования Земли, Фраленко В.П., Программные системы: теория и практика, 2014

## **ТАРГЕТНАЯ FUSION-БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗОБРАЖЕНИЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

А.А. Копылов, В.П. Горелов

*ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, г. Санкт-Петербург*

**Введение.** В Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологических заболеваний [1]. «Золотым стандартом» диагностики РПЖ является биопсия предстательной железы (ПЖ), выполненная под контролем трансректального (ТР) ультразвукового датчика [2]. Однако для увеличения частоты выявления клинически значимого РПЖ (сумма Глисона 7 и более), при выполнении биопсии рекомендуется использовать данные мультипараметрической магнитно-резонансной томографии предстательной железы (МРТ) [3,4].

**Цель.** Повысить эффективность и точность диагностики РПЖ путем применения методики прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

**Материалы и методы.** С 2008 по 2019 гг в ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России» биопсия ПЖ под контролем компьютерного томографа (КТ) выполнена 49 пациентам, из них 23 (46,9%) процедура проводилась с использованием совмещения МР- и КТ-изображений. 23 пациента были разделены в 4 группы, в зависимости от показаний к прицельной параректальной биопсии: группа 1 – перенесенные ранее операции на прямой кишке (N=13, 56,5%), группа 2 – рецидив РПЖ после брахитерапии (N=4, 17,4%), группа 3 – негативная первичная биопсией под ТР-УЗИ в анамнезе (N=3, 13,0%), группа 4 – пациенты, отдавшие предпочтение прицельной параректальной биопсии (N=3, 13,0%). Средний уровень ПСА составил 20,13 (от 4,7 до 68) нг/мл, средний возраст – 65,0 (от 55 до 73) года.

Пациентам выполнялась параректальная биопсия ПЖ с использованием стереотаксической приставки к компьютерному томографу, применяемой для низкодозной брахитерапии РПЖ. При этом использовалась разработанная компьютерная программа, позволяющая совместить полученные в реальном времени КТ-изображения с данными МРТ, полученными до процедуры. Первично выполнялся забор гистологического материала из МР-подозрительного на РПЖ участка предстательной железы, затем проводилась последовательная мультифокальная биопсия ПЖ от апекса к основанию. Использовался стандартный биопсийный пистолет Pro Mag Ultra и биопсийная игла 17 G.

**Результаты.** Продолжительность процедуры составила в среднем 26,0 минут (от 20 до 40). Среднее количество столбиков для гистологического исследования 15 (от 12 до 22). РПЖ в МР-подозрительном очаге был диагностирован у 17 (73,9%) пациентов. При рандомной биопсии у 13 (56,5%). При совмещении методов у 20 (86,9 %). При этом среднее значение суммы Глисона при прицельной биопсии составило 7,52, что было на 0,6 выше, чем при систематической биопсии – 6,92. У 3 (14,3%) мужчин пункция МР-подозрительного очага не выявила наличия опухолевых клеток, несмотря на то, что этот участок был оценен при МРТ как PIRADS-4 v.2, а точность заведения биопсийной иглы была подтверждена при КТ сканировании (по 1 пациенту из 1, 2 и 3 группы).

**Выводы.** Методика прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии применима у пациентов с противопоказанием к биопсии под контролем ТР ультразвукового датчика и позволяет повысить частоту выявления клинически значимого РПЖ.

### Список литературы

1. В.М. Мерабишвили. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб. 2015. 296 с.
2. Пушкарь Д.Ю., ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации. ИД «АБВ-пресс», 2015, 51 с
3. Veeru Kasivisvanathan et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis/ New England Journal of Medicine 2018 May 10, 378 (19): 1767-1777
4. Marks L. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy / L. Marks, S. Young, S. Natarajan // Curr Opin Urol. – 2013. – №23(1). – P.43–50.

### 3D-МОДЕЛЬ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА ПО ВЕЙБЕЛЮ

В.В. Макевнина

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

**Введение.** В настоящее время достаточно интенсивно развивающимся направлением является компьютерное моделирование биообъектов, используемое в дальнейшем для 3D-печати и позволяющее проводить численные и физические эксперименты. Так, одним из направлений является изучение биомеханики дыхательной системы человека с использованием 3D-моделей трахеобронхиального дерева (ТБД), определяющего структуру легких. Целью данной работы являлась визуализация расположения 3D-модели ТБД в структуре легкого, для чего решалась задача – построению твердотельную модель ТБД для 23-х генераций расположить внутри внешней оболочки легких человека.

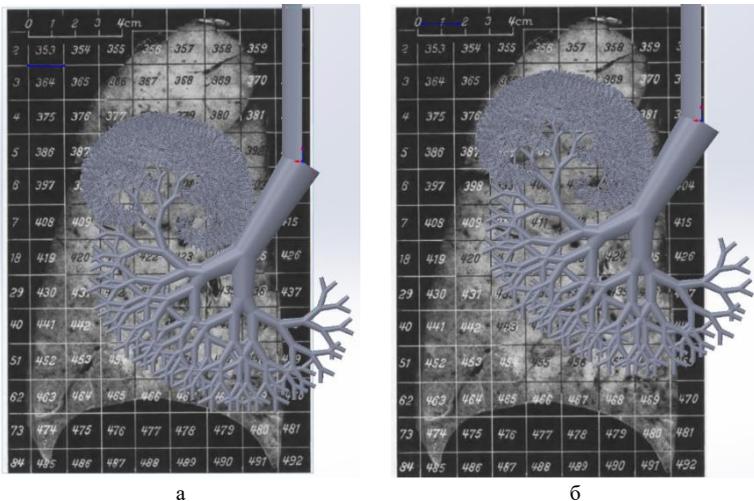
**Методы исследования.** В данной работе была использована система автоматизированного проектирования Solid Works, благодаря которой можно проводить трехмерное моделирование биообъектов.

**Результаты.** Для построения целой 3D-модели легкого человека необходимо иметь геометрические размеры легких, плевры, дыхательных путей (ДП) и т.д. Согласно литературным данным, в норме, при проведении стандартной компьютерной томографии (КТ) ДП идентифицируются только до 4-5-го порядка, а при КТ высокого разрешения – максимально до 8-10-го порядка. Большинство ДП ниже разрешения сканера. Единственным источником, в котором автор нашел геометрические размеры ТБД человека для всех генераций являлась монография Вейбеля [1]. Геометрические размеры оболочки плевры для правого и левого легких автором также не были найдены ни в одном из литературных источников, поэтому в работе было использовано двумерное изображение легкого человека из монографии Вейбеля [1], расположенное на

масштабной сетке, один элемент (квадрат) которой равен 1,5 см. Учитывая то, что указанные размеры приведены только во фронтальной проекции, и размеры легкого в других проекциях в монографии отсутствовали, было принято решение просто наложить сверху построенную трехмерную модель ТБД для 23-х генераций [2] на легкое в этой же проекции (рис. 1, варианты а, б).

Анализируя результаты, показанные на рисунке 1, наглядно видно, что при дихотомическом распределении ДП по Вейбелю наблюдается явная нефизиологичность, которая противоречит действительности:

- ДП, расположенные у сагиттальной плоскости, пересекаются между собой и выходят за границы легкого;
- в легком остаются незадействованные участки, в которых наблюдается полное отсутствие ДП и, значит, в них полностью отсутствует газообмен;
- при дихотомическом расположении ДП правого и левого легких полностью одинаковы и симметричны друг другу;
- если выполнить вручную распределение ДП в пределах области легкого, нет четких критериев того, как это распределение производить (автором распределение производилось с целью устранить пересечения ДП при сохранении симметричности);
- из-за отсутствия количественных параметров паренхимы легкого, его долей, ДП и т.д. невозможно точно оценить объем легкого и построить целую 3D-модель.



**Рис. 1** Схематическое изображение наложения ТБД для 23 генераций на масштабную сетку фронтального среза левого легкого человека: а – вариант расположения ближе к нижней части легкого, б – вариант расположения ближе к верхней части легкого

**Вывод.** Таким образом, показано, что построенная 3D-модель легких по Вейбелю нефизиологична. Дальнейшая работа будет продолжена с учетом оценки морфометрических показателей легких по данным КТ.

#### **Список литературы**

1. Ewald R.Weibel, M.D. Morphometry of the Human Lung. New York, Academic Press Inc., 1963, p. 151 with 109 figures.
2. Makevnina V.V. Solid-state Modeling of Human Tracheobronchial Tree for 23 Generations of Airways. IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 1124 (2018) 031002, 4 pages. doi:10.1088/1742-6596/1124/3/031002

### **ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ИНФОРМАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

Н.А. Марков

*АО «НППКТ», г. Москва*

Методы диагностики профессиональной пригодности специалистов по обеспечению информационной безопасности в организации должны удовлетворять, как минимум, двум базовым положениям: они должны позволять оценить профессионально важные качества кандидатов, указанные в профессиограмме; при диагностике (определении) профессионально важных качеств должна учитываться оценка психофизиологического состояния, причем показатели, определяющие эту оценку, должны регистрироваться скрыто (бесконтактно) так, чтобы исключить возможность манипулирования (с помощью нанесения на лицо кремов, препятствующих регистрации показателей психофизиологического состояния и т.п.). Возможность скрытой регистрации показателей психофизиологического состояния обеспечивается прогрессом информационно-телекоммуникационных технологий обеспечивает такую возможность: разработано большое число технических решений, обеспечивающих возможность получения информации о психофизиологическом состоянии человека без помех для выполняемой им деятельности.

Технические средства диагностики профессиональной пригодности специалистов по обеспечению информационной безопасности в организации должны обеспечивать тестирование (выполнение тестов, позволяющих оценить выраженность профессионально важных качеств) с регистрацией показателей психофизиологического состояния тестируемого.

Одно из потенциально эффективных разработанных нами технических средств диагностики профессиональной пригодности специалистов по обеспечению информационной безопасности в организации состоит из корпуса, выполненного в виде прямоугольного параллелепипеда со скругленными углами, в одну из граней которого встроено табло для предъявления информации, над

табло встроены видеореги­стратор и биорадиолокатор, в грани корпуса слева и справа от табло встроены акустические динамики, в грань корпуса, противоположную грани со встроенным табло, заподлицо с ее наружной поверхностью встроены крепление для размещения устройства на стене и USB-порт для подключения накопителя с энергонезависимой памятью и USB-порт для подключения электропитания, во внутреннем объеме корпуса встроены закрепленные к его граням приемо-передатчик, блок речевого ввода информации, микрокомпьютер и аккумулятор, причем микрокомпьютер и аккумулятор соединены кабелями с видеореги­стратором, табло, биорадиолокатором, приемо-передатчиком, акустическими динамиками, блоком речевого ввода информации и USB-портами, при этом приемопередатчик выполнен с возможностью подачи внешней команды в микрокомпьютер, а устройство выполнено с возможностью включения и запуска программы профессиональной пригодности кандидатов на обучение по программам подготовки специалистов по обеспечению информационной безопасности, состоящей в предъявлении на экране табло вопросов, сопровождаемых аудиокomentариями через акустические динамики, а биорадиолокатор, видеореги­стратор и микрокомпьютер выполнены с возможностью: выделять в принятом биорадиолокационном сигнале модуляции, обусловленные дыханием и сердцебиением человека, определять частоту пульса и частоту дыхания обследуемого и выделять в зарегистрированной видеoinформации характеристики мимических реакций обследуемого.

В начале тестирования устройство закрепляется на стене на высоте 150 см от пола, обследуемый инструктируется специалистом, проводящим отбор, и занимает комфортное положение на стуле или в кресле так, чтобы его лицо оказалось на расстоянии 120-130 см от табло. После этого по внешней команде, подаваемой через приемное устройство в микрокомпьютер, устройство включается и запускается программа профессионального отбора, состоящая в предъявлении на экране табло вопросов, сопровождаемых аудиокomentариями через акустические динамики. Обследуемый отвечает на вопросы (либо выбирая один из альтернативных вариантов ответа, называя его номер, либо называя ответ на вопрос). В процессе предъявления информации на табло с помощью биорадиолокатора и микрокомпьютера, выделяя в принятом биорадиолокационном сигнале модуляции, обусловленные дыханием и сердцебиением человека, определяют частоту пульса и частоту дыхания обследуемого при ответе на вопрос (тем самым, получая оценки психофизиологического состояния при ответах на вопросы). Полученную информацию (изменения частоты дыхания и сердцебиения, при ответах на вопросы), через приемо-передатчик передают на обработку во внешнее устройство.

Наличие в составе устройства видеореги­стратора обеспечивает достоверность получаемых результатов, поскольку обеспечивается возможность визуального (в том числе, дистанционного) контроля личности проходящего тестирование, и его мимических реакций на задаваемые вопросы, являющихся информативными признаками для определения профессиональной пригодности

кандидатов на обучение по программам подготовки специалистов по обеспечению информационной безопасности.

Жесткость конструкции устройства позволяет повысить объективность тестирования и стандартизировать (унифицировать) условия его проведения. За счет стандартизации пространственного размещения оборудования при профессиональном отборе переговорщиков обеспечивается объективность его результатов, то есть обеспечивается достижение заявленного технического результата. Управление функционированием устройства и электропитание его составных частей обеспечивает подключаемый микрокомпьютер, являющийся «центром» устройства (компоненты устройства соединены кабелями по топологии «активная звезда», центром которой является микрокомпьютер). Наличие USB-порта позволяет загружать различные сценарии обследования, наличие накопителя с энергонезависимой памятью обеспечивает документирование информации (и результатов ее обработки), наличие приемопередатчика обеспечивает возможность внешнего управления тестированием и документирования его результатов, электропитание устройства осуществляется с помощью аккумулятора, заряжаемого через USB-порт. Блок речевого ввода информации обеспечивает ввод ответов на вопросы в реальном времени, при этом исключается необходимость использования клавиатуры и манипулятора «мышь», что обеспечивает неизменность пространственного положения кандидата в специалисты по обеспечению информационной безопасности организации.

## СОВРЕМЕННЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ВЫЧИСЛЯЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОБОСНОВАНИИ ДОСТОВЕРНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

В.В. Пырву, В.П. Невзоров

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

В современных цифровых устройствах обработки и анализа медицинских сигналов используют дискретное преобразование Фурье (ДПФ) с целью получения показателей, необходимых клиницисту для постановки диагноза и оценки течения заболевания или результатов лечения.

Одно из применений ДПФ в клинической практике направлено на исследование электрической деятельности сердца на основе спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые используют врачи в обосновании своих решений, что отражено в международном руководстве 1996 года «Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use».

Программно-аппаратные средства на основе современных информационных технологий рассчитывают такие спектральные показатели ВСР как, например, мощности в диапазонах очень низких, низких и высоких частот (VLF, LF и HF соответственно) автоматически. Однако точность этих

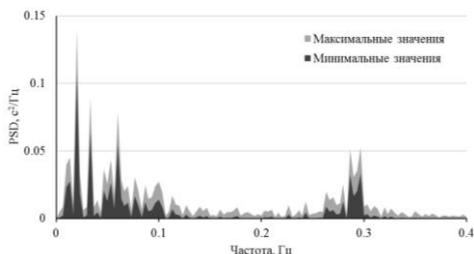
показателей, определяемая точностью входных данных на вычислительное устройство, в предлагаемых врачу отчетах не указана.

Информация об этой точности является необходимой для того, чтобы делать выводы о попадании вычисленных показателей в заданные референтные диапазоны. Вычисляемые показатели без сведений о точности ограничивают врача в принятии достоверных клинических решений.

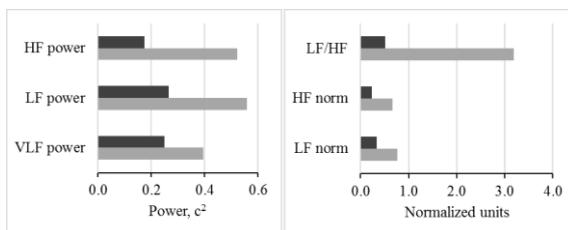
Целью работы являлась разработка и применение специального алгоритма расчета точности спектральных характеристик биологических сигналов на основе ДПФ. В качестве примера в работе были использованы записи RR базы данных электрокардиографических сигналов MIT-BIH Database (Physionet.org). Для них были рассчитаны используемые в клинической практике спектральные показатели VCP: VLF power, LF power, HF power, LF norm, HF norm, LF/HF.

Пример результатов расчета для 5-минутной записи VCP графически представлен на рисунке 1. Из него следует, что даже при небольших погрешностях в значениях RR интервалов в  $\pm 1,5$  мс верхние пределы допустимых значений рассмотренных показателей могут превышать нижние пределы в 1,5-6 раз.

Для наглядности предельные значения показателей VCP, полученные при анализе спектра RR интервалов, приведены на рисунке 2.



**Рис. 1** Допустимые значения спектральной мощности 5-минутной записи VCP при погрешностях в значениях RR интервалов  $\pm 1,5$  мс (минимальные – черные и максимальные – серые)



**Рис. 2** Предельные значения показателей VCP, соответствующие данному спектру RR интервалов (минимальные – черные и максимальные – серые)

На основании полученных результатов работы были сделаны следующие выводы:

1. Алгоритм учёта точности амплитудных и временных характеристик ЭКГ вычисляет необходимые для повышения информированности врачей сведения об используемых в клинической практике диагностических показателях, что может быть использовано для повышения обоснованности принимаемых клинических решений.
2. Разработанный алгоритм может служить инструментом для формирования технических требований к точности автоматической детекции R зубцов электрокардиограмм в приложении к анализу спектральных характеристик ВСР.

## МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЛИЦ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ

П.А. Шулепов, Д.А. Сапов

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*

Информационные технологии в скрининг-диагностики остаются актуальным направлением в науке уже более 50 лет. Особенно востребованы для лиц экстремальных профессий, а также в авиационной медицине (Кленков Р.Р. и др., 2010; Переборов А.А. и др., 2010; Дворников М.В. и др., 2013; Разинкин С.М., Дворников М.В., 2019, восстановительной медицине (Пonomаренко В.А., 1990, 1991; Ушаков И.Б. и др., 2004, 2017; Ушаков И.Б., Богомолов А.В. и др., 2014), медицинской реабилитации, спортивной медицине (Уйба В.В. и др., 2015, Мирошникова Ю.В. и др., 2015, Берзин И.А. и др., 2015; Ерофеев Г.Г. и др., 2018.) и др.

С этой целью перед нами была поставлена задача разработки методики двухмерного компенсаторного слежения с дополнительной задачей реакцией выбора из двух альтернатив с возможностью обработки и сохранения полученных результатов.

Интерфейс программы представляет собой две,двигающиеся в определенном направлении и с изменяемой скоростью, прямые (горизонтальную и вертикальную). Горизонтальная прямая двигается в вертикальном направлении в обе стороны, а вертикальная горизонтально.

В задачу обследуемого входит компенсация движений этих прямых таким образом, чтобы они пересекались в центре рабочего поля окна программы, то есть если точка пересечения плавающих прямых пошла вверх, то обследуемый должен вернуть ее вниз, если пошла влево, то должен компенсировать это смещение и вернуть точку пересечения вправо и т.д.

Управление производится посредством наклонов джойстика. Для удобства определения центра в рабочем окне программы штриховыми линиями нарисован не движущийся крест, положению которого должны соответствовать движущиеся прямые.

Для определения условий отдаления от центра в окне программы нарисован круг (диаметр круга, вместе с именем, фамилией и временем прохождения теста задается оператором перед началом теста), за границы которого не должна выходить точка пересечения движущихся прямых.

Каждый выход за границы круга является ошибочным действием и записывается программой в сохраняемый файл. В нижнем правом углу окна программы есть две лампы индикации сообщающие о выходе точки пересечения плавающих прямых из круга: одна лампа соответствует о выходе по горизонтали, другая по вертикали, в случае выхода и по горизонтали, и по вертикали загораются обе лампы.

Для определения резервных возможностей обследуемого в программе компенсаторного слежения реализована задача выбора из двух альтернатив (сложение простых цифр). Данная задача визуализирована в виде двух чисел, появляющихся в левом верхнем углу окна программы. Обследуемому необходимо складывать эти две цифры и при получении четного ответа нажать указательным пальцем курок на джойстике, а в случае нечетного нажать кнопку под большим пальцем на джойстике. Как и в случае с основной задачей ниже меняющихся цифр имеется лампа индикации правильности ответа. В случае правильного выполнения дополнительной задачи обследуемым лампа загоралась зеленым цветом, а в случае неправильно выполненной задачи лампа загоралась красным цветом, рисунок.

Цифры меняются в случайном порядке на новые при каждом нажатии обследуемого на кнопку джойстика (курок или кнопку под большим пальцем). После окончания теста на экране монитора появлялось информационное окно, содержание которого сохранялось в файл в формате txt при нажатии соответствующей кнопки.

Для оценки двухмерного компенсаторного слежения нами были определены два параметра: общее количество ошибок и общее время ошибок. Для оценки задачи выбора из двух альтернатив нами определены такие параметры как количество верных решений задачи и среднее время реакции.

Таким образом, нами разработана уникальная методика, позволяющая оценить умственную и операторскую работоспособность. Данная методика призвана заменить собой ряд психофизиологических тестов, таких как: ПСМР, КЧСМ, РДО и др., использующихся для определения операторской работоспособности и умственной деятельности в спортивной медицине по сей день.

### **Список литературы**

1. Дворников М.В., Разинкин С.М., Петрова В.В., Фомкин П.А., Нетребина А.П., Киш А.А. Методика индивидуальной оценки устойчивости спортсменов к максимальным физическим нагрузкам в условиях измененной гипоксической и гипотермической среды // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 9. С. 37-42.

2. Киш А.А., Прудников И.А. Использование биоэлектрографии в медицине и психофизиологии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 1. – С. 96–105.

3. Петрова В.В., Назарян С.Е., Киш А.А., Орлова Н.З., Прудников И.А. Диагностика психологического состояния спортсменов при проведении углубленного медицинского обследования / Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – № 9. – С. 43–56.

4. Пономаренко В.А., Разинкин С.М., Шинкаренко В.С. Методы оценки профессионального здоровья // В книге: Здоровье здорового человека: Научные основы восстановительной медицины. Москва. — 2007. — С. 152-165.

5. Разинкин С.М., Гладкова С.Н., Толоконин А.О., Котенко Н.В., Панасенко С.Л., Кленков Р.Р. Методы оценки уровня психофизического здоровья человека (обзор литературы) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 4. С. 44-55.

6. Разинкин С.М., Киш А.А., Брагин М. А. Диагностика психологического состояния спортсменов при проведении углубленного медицинского обследования / Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 4. – С. 55–69.

7. Разинкин С.М., Самойлов А.С., Петрова В.В., Шулепов П.А., Киш А.А., Брагин М.А. Избранные лекции по спортивной медицине. -М.: Научная книга, 2018. – 664 с.

## ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ

М.А. Соломатин, В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев,  
Е.В. Поляков, О.Б. Тамразова, В.Ю. Сергеев

*НИЯУ МИФИ, г. Москва*

В нашей работе будет разрабатываться программный комплекс по автоматическому диагностированию новообразования на коже человека (меланома) по фотографии со смартфона.

Разработкой данной программы занимаются студенты четвертого курса кафедры “Компьютерные медицинские системы”, НИЯУ МИФИ.

В отличие от других существующих приложений, которые предназначены для отслеживания изменений родинок на коже, наша программа будет обрабатывать полученное изображение и выдавать более точный результат диагностики, посредством применения новых алгоритмов по автоматизированному поиску структурных элементов “Точек”. Так же будут реализованы и другие структурные элементы, такие как: “Области, линии”.

Сделан поиск признаков: асимметрия по осям, построенным относительно центра масс, поиск и анализ по цветам, присутствующих на изображении, выделение границ на изображении.

Для поиска точек реализован алгоритм их поиска, основанный на бинаризации. Это дает возможность регулировки, количества интересных точек, а также возможность регулировки их количества и степень вхождения в темные точки изображения.

Данные вхождения в данном случае рассматриваются как центр возможных точек для анализа области.

Алгоритм:

- Ищутся вхождения первых черных точек по значению бинаризации (или интересные значения и точки).
- Координаты данных точек передаются в цветные изображения.
- На цветном изображении переданные координаты точек рассматриваются как центр потенциальных точек.
- Анализ области около потенциального центра точки (Точки в данном случае рассматриваются как примерная окружность диаметром не более 15 пикселей).
- Вывод информации о точке центра и области вокруг неё, как о верном или неверном предположении, что это структурный элемент меланомы.

#### **Список литературы**

1. New Scientist ISSUE 1476 Thursday 10 June 1999 - [www.compleatmother.com/ultrasound\\_danger.htm](http://www.compleatmother.com/ultrasound_danger.htm)
2. Obstetric Ultrasound – Dr. Joseph S. K. Woo (Hong Kong.) – <http://home.hkstar.com/~joewoo/joewoo2.html>
3. Панкратов В.Г. Дерматоскопия пигментных образований кожи — неинвазивный тест для дифференциальной диагностики меланомы кожи с другими пигментированными новообразованиями (Обзор литературы) / В.Г. Панкратов, А.А. Ревотюк // Медицинские новости. — 2011. — № 4. — С. 6—12.
4. Argenziano G, Soyer H.P., Chimenti S. et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48:679—93.
5. M. Sadeghi, M. Razmara, T. Lee, and M. Atkins. A novel method for detection of pigment network in dermoscopic images using graphs. Computerized Medical Imaging and Graphics, 35(2):137—143, 2011.

#### **ПРИМЕНЕНИЕ ИТ-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ: ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПУБЛИКАЦИЙ**

М.Я. Ядгаров, С.А. Базанович, М.Г. Оганнисян

*ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, г. Москва*

**Ключевые слова:** ИТ-технологии, спортивная медицина, база данных, анализ данных, прогнозирование в медицине, спортсмены высокого класса.

**Аннотация.** В рамках обзора литературы проведен анализ работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме использования медико-биологических данных, электронных баз данных для анализа и прогнозирования состояния здоровья высококвалифицированных спортсменов. Представлен обзор существующих методов работы с медицинскими данными, описаны способы извлечения данных, их анализа и визуализации. Отражены основные достоинства и недостатки существующих систем работы с медицинской информацией, проведена оценка степени внедрения IT-технологий в сфере спортивной медицины.

**Введение.** В настоящее время наблюдается тенденция к значительному увеличению использования информационных технологий во всех сферах деятельности человека, и этот «бум» напрямую затронул и сферу здравоохранения. Специфические особенности информационных ресурсов в сфере спортивной медицины и медико-биологического обеспечения спортсменов предъявляют определенные требования к средствам работы с медицинской информацией. К данным особенностям можно отнести: большой объем данных, многократное повторение циклов получения данных, многообразие источников информации, значительное число логических операций в процессе обработки данных и др. Многообразие требований к БД медицинской информации и средствам работы с ними привело к появлению значительного числа информационных систем, электронных баз данных, систем визуализации распределенной информации, инструментов извлечения и анализа данных с разной архитектурой, структурой и концепцией применения.

**Результаты.** Проведен анализ мирового и отечественного опыта использования электронных баз данных в спортивной медицине. Рассмотрены особенности структуры и функционирования страховых баз данных («Marketscan» [1], Шведская национальная страховая база данных), баз данных в открытом доступе, баз данных, ведущихся непосредственно для спортивной медицины («NFL injury surveillance system», «DGU Trauma Register» [2]), баз данных о результатах лабораторных и инструментальных исследований, проводимых спортсменам («FRIEND», «Athlete RMS» [3]) а также отечественной базы данных «ФГИС МИАС». Выявлены основные причины потерь данных при ведении электронных БД, и наиболее важной причиной является избыточность текстовых полей вкпе с недостаточным развитием валидации (рис. 1).

Проведен обзор существующих средств извлечения данных, их анализа и визуализации. Рассмотрены основные языки запросов и используемые системы управления базами данных (СУБД). Проведен сравнительный анализ существующих пакетов статистической обработки данных, и также рассмотрены методы Data Mining. Выполнен многоаспектный анализ существующих систем визуализации медицинских данных, выделены наиболее перспективные программные продукты с точки зрения интеграции с БД спортивной медицины. Проанализированы актуальные работы, связанные с комплексным анализом

состояния здоровья спортсменов с целью оценки функционального состояния, а также оценена возможность прогнозирования состояния здоровья спортсменов, исходя из данных отечественных и зарубежных авторов [4, 5].

Variable	Your hospital 2015	Your hospital 2006-2014	TR-DGU 2015
<b>Pre-hospital</b>			
	n=29,342	n=132,878	n=29,342
<b>GCS</b>	<b>93%</b> ∅ 1,930	<b>93%</b> ∅ 9244	<b>93%</b> ∅ 1,930
<b>Blood pressure</b>	<b>88%</b> ∅ 3,615	<b>87%</b> ∅ 16,686	<b>88%</b> ∅ 3,615
<b>Pupils*</b>	<b>85%</b> ∅ 2,621	<b>92%</b> ∅ 5,699	<b>85%</b> ∅ 2,621
<b>CPR</b>	<b>92%</b> ∅ 2,288	<b>93%</b> ∅ 9,330	<b>92%</b> ∅ 2,288
<b>Emergency</b>			
	n=29,342	n=132,878	n=29,342
<b>Time of admission</b>	<b>99%</b> ∅ 222	<b>98%</b> ∅ 2238	<b>99%</b> ∅ 222
<b>Blood pressure</b>	<b>88%</b> ∅ 3,615	<b>87%</b> ∅ 16686	<b>88%</b> ∅ 3,615
<b>Base excess</b>	<b>77%</b> ∅ 6,832	<b>63%</b> ∅ 49094	<b>73%</b> ∅ 7,658
<b>Coagulation</b>	<b>92%</b> ∅ 2,316	<b>89%</b> ∅ 14826	<b>91%</b> ∅ 2,622
<b>Hemoglobin</b>	<b>96%</b> ∅ 1,286	<b>94%</b> ∅ 8675	<b>96%</b> ∅ 1,286

**Рис. 1** Потери данных в БД «DGU TraumaRegister» и их структура среди показателей параметров до госпитализации и в палате интенсивной терапии.  
∅ – «пустые» записи (отсутствие данных по параметру о пациенте); цветовая градация – по полноте данных.

**Заключение.** Рассмотренные методы эффективной работы с данными на сегодняшний день не получили широкого распространения и внедрения в сфере спортивной медицины, а отечественные и зарубежные исследования по тематике анализа и прогнозирования состояния здоровья выполняются, как правило, без создания базы данных и на малых выборках. Внедрение IT-технологий в сфере спортивной медицины находится на раннем этапе и развито недостаточно, что существенным образом ограничивает возможность проведения полноценного, разностороннего анализа параметров здоровья спортсменов.

#### Список литературы

1. Mersine A. Bryan, Ali Rowhani-Rahbar, R. Dawn Comstock, Frederick Rivara. Sports- and Recreation-Related Concussions in US Youth, (2016).

2. Kaminsky L. A. et al. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) registry //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2017. – T. 92. – №. 2. – C. 228-233.
3. Darche J. P. et al. Assessing the utility of yearly pre-season laboratory screening for athletes on a major professional sports team //Journal of science and medicine in sport. – 2019. – T. 22. – №. 4. – C. 484-487.
4. Liu G. et al. A learning-based system for predicting sport injuries //MATEC Web of Conferences. – EDP Sciences, 2018. – T. 189. – C. 10008.
5. Wilkerson G. B., Gupta A., Colston M. A. Mitigating sports injury risks using internet of things and analytics approaches //Risk analysis. – 2018. – T. 38. – №. 7. – C. 1348-1360.

Формат 60x90/16, Объем: 8,375 п.л.,  
Бумага 80 г/м<sup>2</sup> офсетная, Гарнитура Times New Roman,  
Тираж 500 экз., Заказ № \_\_\_\_.

Отпечатано в ФГБУ ГНИЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России  
123182 г. Москва, ул. Живописная, д. 46  
тел.: 8 (499) 190-94-09, 190-93-90  
tatipif@mail.ru, lochin59@mail.ru  
[www.fmbafmbc.ru](http://www.fmbafmbc.ru)