

Определение морфометрических характеристик костного мозга и кости с целью создания дозиметрической модели высокого разрешения

Шарагин П.А.^{1,2}, Ахмадуллин Р.М.¹, Толстых Е.И.¹, Шишкина Е.А.^{1,2}

¹ Южно-Уральский Федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики
Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Остеогенные и гемопоэтические стволовые клетки могут подвергаться облучению при радиотерапии раковых заболеваний с использованием радиофармпрепаратов, в случае адсорбции радионуклидов в кости. Оценка доз на нормальные радиочувствительные клетки важна для оценки соотношения польза/ущерб. Поэтому создание дозиметрической модели кости и костного мозга с учетом микрораспределения радионуклидов, и клеток-мишеней является важной задачей. Цель исследования — провести аналитический обзор современного уровня знаний о гистоморфометрических характеристиках трабекулярной кости и прилегающих участков костного мозга с целью создания анатомо-морфологического базиса для построения микродозиметрической модели для расчетов доз на гемопоэтические стволовые клетки и остеобласты. Материалы и методы: Проводился поиск опубликованных данных по структуре и минерализации костной ткани в составе трабекулярной кости, клеточному составу костного мозга, морфологии и расположению клеток в его объеме относительно поверхности кости. Результаты исследования и обсуждение: В настоящее время морфологические особенности минерализации кости и размеры соответствующих структур хорошо изучены. Поверхность трабекул покрыта слоем неминерализованного костного матрикса толщиной 1–5 мкм, который способен быстро адсорбировать радионуклиды. К этому слою прилегает слой остеобластов толщиной 1 мкм. Данные о распределении стволовых клеток в объеме костного мозга весьма ограничены. Известно, что большая часть стволовых расположена в пределах 200 мкм от поверхности трабекул. Размер клеток составляет 6–7 мкм. Заключение: На основе существующих знаний о структуре кости и распределении в костном мозге остеогенных и гемопоэтических стволовых клеток планируется построить модель, состоящую из слоев, включающих слой-источник и слой-мишень, описывающие остеогенные клетки и гемопоэтические стволовые клетки на различном удалении от кости.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, трабекулярная кость, дозиметрия, радиофармпрепараты.

Введение

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), а также остеогенные клетки могут давать начало злокачественным новообразованиям после воздействия ионизирующего излучения. Они могут подвергаться облучению при радиотерапии раковых заболеваний с использованием радиофармпрепаратов, в случае адсорбции радионуклидов в кости. В этой связи важны максимально точные оценки доз на чувствительные клетки-мишени при различных условиях внутреннего облучения.

ГСК и остеогенные клетки находятся в красном костном мозге (ККМ), а доза облучения ГСК обычно принимается равной средней дозе на ККМ. Однако, в ряде работ показано, что ГСК неравномерно распределены в объеме ККМ [1, 2]. В свою очередь, доза на остеогенные клетки считается равной дозе в слое костного мозга толщиной в 50 мкм, прилегающий к поверхности кости [3, 4]. Этот слой в публикациях Международной Комиссии по Радиологической защите (МКРЗ) назван «эндостом» [3, 4]. При этом выбор значения в 50 мкм связан не с морфологией кости и прилега-

щего костного мозга, а с ограничениями по разрешению существующих цифровых методов микротомографических изображений, используемых для дозиметрического моделирования микроархитектуры кости. В настоящей работе термин «эндост» используется исключительно в морфологическом контексте.

Проблема формирования доз внутреннего облучения непосредственно в остеогенных и гемопоэтических клетках, а не в условных органах-мишенях, периодически поднимается в научной литературе [5, 6]. Исследования в этой области в большей мере сфокусированы на анализе микрораспределения остеотропных альфа-излучающих радионуклидов с использованием гистологических препаратов кости, которые позволяют рассчитывать/измерять длины треков альфа-частиц. Тем не менее, проблема точной оценки доз в ГСК, неравномерно распределенных в органе мишени, также актуальна и для бета-излучающих радионуклидов. Это связано с тем, что используемые в практике β -излучатели (радиофармпрепараты, содержащие ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{18}Re , ^{166}Ho , ^{213}Bi , ^{161}Tb [7]), обладают широким энергетическим спектром. Как следствие, электроны разных энергий поглощаются на

Шарагин Павел Алексеевич

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики

Адрес для переписки: 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: sharagin@urcrm.ru

разном удалении от поверхности кости, воздействуя в разной мере на остеогенные и гемопоэтические клетки, неравномерно распределенные в органе мишени. Именно в контексте совершенствования технологий ядерной медицины возникла проблема оценки микрораспределения доз облучения, формируемых бета-излучателями в костном мозге [7].

Наиболее широко используемые сегодня дозиметрические модели микроархитектуры кости построены с помощью томографии и микротомографии [8–10]. Такие модели основаны на измерениях небольшого числа микро-образцов аутопсийного костного материала, поэтому не обладают доказанной репрезентативностью и достаточным разрешением для учета пространственной неоднородности распределения доз в костном мозге. Другой подход к дозиметрическому моделированию состоит в построении математической модели на основе опубликованных данных по линейным размерам костей и параметрам микроархитектуры, включая трабекулярную толщину, межтрабекулярное расстояние и долю костной ткани [11]. Эта модель разрабатывалась для остеотропных $^{89,90}\text{Sr}$, инкорпорированных в костной ткани, и в качестве мишени рассматривала весь объем красного костного мозга. Используя значительный пул опубликованных данных, можно аналогично создать дозиметрическую модель кости и костного мозга с учетом микрораспределения радионуклидов и клеток-мишеней. Для этого в рамках настоящего исследования будет проведен аналитический обзор литературы по гистоморфометрическим особенностям и геометрии расположения остеогенных клеток, а также по неравномерности распределения клеточных элементов в красном костном мозге. Создание подобной микродозиметрической модели (МДМ) высокого разрешения (0,3–0,5 мкм) позволит выделить и проанализировать основные факторы, влияющие на формирование доз в радиочувствительных клетках при применении радиофармпрепаратов для лечения опухолей различных локализаций.

Цель исследования – провести аналитический обзор современного уровня знаний о гистоморфометрических характеристиках трабекулярной кости и прилегающих участков костного мозга с целью создания анатомо-морфологического базиса для построения микродозиметрической модели для расчетов доз на гемопоэтические стволовые клетки и остеобласты.

Задачи исследования

1. Оценка гистоморфометрических особенностей поверхности трабекулярной кости и геометрии расположения остеогенных клеток — по данным литературы.
2. Оценка неравномерности распределения клеточных элементов в ККМ — по данным литературы.
3. Выбор основных параметров для МДМ кости и ККМ, и определение подходов к моделированию.

Материалы и методы

Исследование включало поиск публикаций, по ключевым словам, в поисковых системах Google, Yandex, а также специализированных системах eLibrary; PubMed; Academia.edu, ScienceDirect. Ключевые слова для поиска: кость, костная ткань, трабекулы, эндост, костный мозг, гемопоэтические стволовые клетки, ниши стволовых клеток, trabecular bone structure, bone surface, osteoid, bone-seeking radionuclide deposition, bone mineralization, endosteal layer, HSC distribution.

В качестве источников информации для анализа принимались научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, гистологические атласы. Собирались данные по строению трабекулярной кости и костного мозга, его клеточному составу, функциям клеток и их морфологии. Для анализа толщины поверхностного минерализованного слоя кости рассматривались опубликованные результаты измерений с использованием различных техник: автордиографии, гистоморфометрии. Для анализа клеточного состава и пространственного распределения ГСК и остеогенных клеток в ККМ использовались результаты измерений, проведенные с помощью гистоморфометрии (микроскопия с использованием иммуноферментных меток, различных методов окрашивания и др.). Также собирались количественные данные по пространственному расположению клеток и их размерам. Кроме того, анализировалась информация о существующих дозиметрических моделях кости для оценки доз на ККМ.

Результаты и обсуждение

В современной практике радиационной защиты тканями источниками, в случае оценки доз на ККМ от радионуклидов в трабекулярной кости, являются объем кости и поверхность кости [3, 4]. Остеотропные радионуклиды после поступления откладываются на поверхности костной ткани, после чего поступают в объем трабекул [12]. В этой связи, в случае дозиметрии ККМ от радиофармпрепаратов важно определить геометрию источников и мишеней вблизи поверхности кости.

Организация костных поверхностей и особенности их минерализации хорошо изучены [13–15]. Костная ткань трабекул, между которыми расположен костный мозг, представлена межклеточным веществом, остеоидами, остеобластами и остеокластами. Межклеточное вещество включает минерализованный костный матрикс, основную составляющую кости и неминерализованный костный матрикс – остеоид, расположенный на поверхности трабекул. Согласно результатам исследований, неорганический материал, включая радионуклиды, осаждается в этом неминерализованном слое. Эти данные подтверждаются автордиографическими исследованиями [16], которые показали, что остеотропные радионуклиды осаждаются в слое толщиной 0,8 мкм, прилежащем к костной поверхности. Согласно результатам других исследований, толщина остеоида может достигать ~ 5 мкм [17, 18].

Снаружи от остеоида расположены остеогенные клетки – остеобласты. Эти клетки продуцируют неминерализованный костный матрикс. Выделяют активные и неактивные остеобласты. Активные остеобласты участвуют в построении костной ткани, имеют кубовидную форму и размер 15–30 мкм. У взрослого человека они обнаруживаются в местах роста и посттравматического восстановления кости. Большинство остеобластов как у детей, так и у взрослых пребывают в неактивном состоянии [19] — это вытянутые клетки, расположенные вдоль трабекулярных поверхностей слоем плотностью 19 клеток/мм² [20] и с толщиной около 1 мкм. Облучение остеобластов приводит к остановке их клеточного цикла, в результате чего уменьшается количество самих остеобластов и их потомков, нарушается обмен кальция в организме [21]. Поэтому остеогенные клетки рассматриваются в качестве мишеней при построении дозиметрических моделей [3, 4, 8].

Другими клетками мишенями в случае поступления остеотропных радионуклидов являются клетки костного мозга, расположенные в пространствах между трабекулами, вблизи от слоя остеобластов. Наиболее важным объектом дозиметрии ККМ являются гемопоэтические стволовые клетки, от которых происходят все клетки крови. Именно с облучением ГСК связывают проявление костномозгового синдрома и увеличение риска развития рака [22]. ГСК различной степени дифференцировки расположены в сети ретикулоцитов и коллагеновых волокон [23]. ГСК включают как недифференцированные клетки, не экспрессирующие поверхностные маркеры, так и функциональные ГСК, дающие начало какой-либо линии клеток крови, экспрессирующие линейно-направленные маркеры клеточной поверхности, т.е. клетки-предшественники [24]. Часть ГСК обладают способностью к долгосрочной репопуляции (LT-ГСК), эти клетки делятся 1 раз в 1-2 месяца и устойчивы к цитотоксическим препаратам. Недифференцированные ГСК человека

– это клетки округлой формы, размером около 6-7 мкм [25]. ГСК находятся в ККМ в гемопоэтических нишах, это пространственные структуры из клеток, поддерживающих самообновление, дифференцировку и гетерогенность ГСК за счёт регуляции факторов микроокружения [26]. Выделяют две функциональные ниши ГСК: эндостальную и васкулярную [27]. Микроокружение, которое обеспечивает жизнедеятельность ГСК эндостальной ниши, включает остеопрогениторные клетки, что определяет локализацию ГСК этой ниши [28]. Для них характерна редкая пролиферация и последующая дифференцировка. Васкулярная ниша включает сосудистые и периваскулярные стромальные клетки, которые секретируют факторы, способствующие делению и дифференцировке ГСК, а также их движению в сторону сосудов [29-31]. Концентрация стволовых клеток падает по мере удаления от поверхности кости [1, 2]. На рисунке 1 представлена упрощённая схема расположения клеток и тканей в составе ККМ.

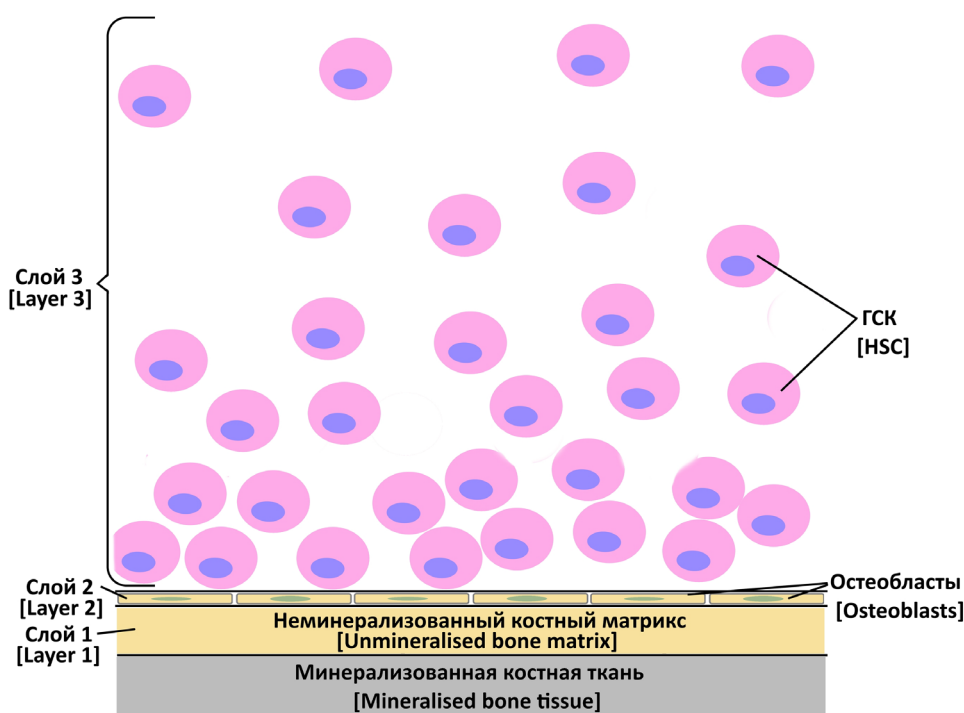


Рис. 1. Схема расположения радиочувствительных клеток относительно поверхности костной трабекулы
[Fig. 1. The scheme of radiosensitive cells arrangement relative to the trabecula bone surface]

На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество источников, посвященных количественным характеристикам неоднородности пространственного распределения гемопоэтических стволовых клеток. Фактически, все имеющиеся знания об этом базируются на двух оригинальных исследованиях [1, 2]. Описано пространственное распределение ГСК относительно синусов и костных поверхностей на гистологических срезах гребня подвздошной кости толщиной 4 мкм [1]. ГСК были помечены иммуноферментными флуоресцентными метками. Согласно результатам данного исследования, концентрация ГСК в пределах 50 мкм от поверхности трабекул составляет $12,3 \pm 1,98$ ГСК/мм², в этой зоне расположено 20 % ККМ. На расстоянии от 50 до 300 мкм от поверхности трабекулы содержится 64 % ККМ и концентрация клеток в этой зоне равна среднему по ККМ значению

($9,03 \pm 1,47$ клеток/мм²). На больших расстояниях от кости расположены оставшиеся 16 % ККМ. Аналогичные исследования были также проведены для других костей [2]. На рисунке 3 представлены обобщенные данные этих двух исследований [1, 2] в терминах накопительной вероятности обнаружения ГСК от расстояния от костной поверхности. Как следует из Рисунка 3, 75 % ГСК расположены в пределах 300 мкм от костной поверхности. Вариации этого значения для разных костей скелета незначительны.

Согласно [1], большая часть ГСК, которую можно ассоциировать с васкулярной нишей, расположена в пределах 200 мкм от фрагментов сосудов, которые, в свою очередь, расположены рядом с поверхностью кости (в пределах 200 мкм). Таким образом, при дозиметрии остеотропных радионуклидов, нет возможности пространственно разделить эндостальные и васкулярные ГСК.

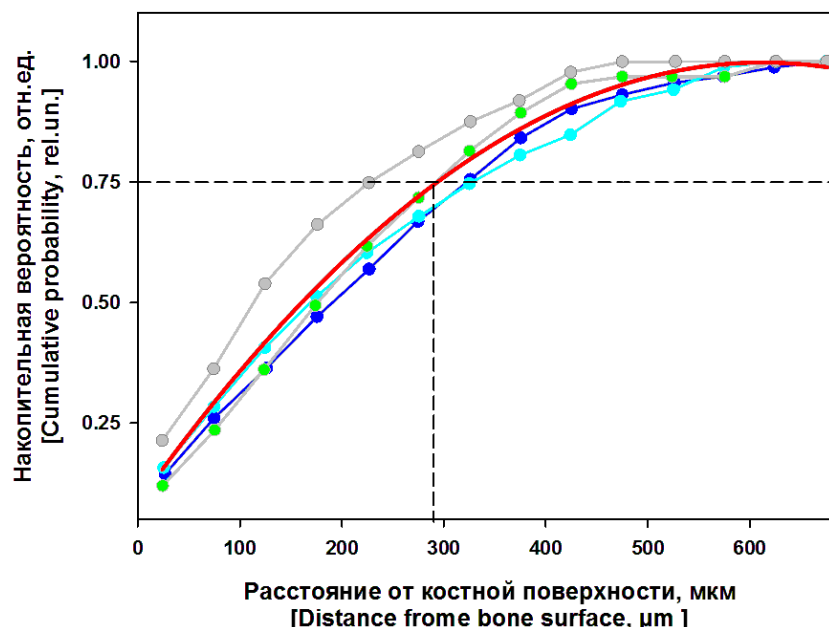


Рис. 2. Пространственное распределение ГСК относительно поверхности кости. Данные представлены для разных костей скелета: — гребень подвздошной кости [1] — рёбра [2] — первый поясничный позвонок [2], — гребень подвздошной кости [2]. Красной линией обозначены усредненные значения

[Fig. 2. Spatial distribution of HSCs relative to the bone surface. The data are presented for different bones of the skeleton: — iliac crest [1] — ribs [2] — first lumbar vertebra [2], — iliac crest [2]. The red line indicates the average values]

Подходы к моделированию и выбор основных параметров для модели

Наиболее подробные дозиметрические модели кости с учетом пространственного положения ГСК, остеогенных и жировых клеток были созданы для альфа-излучающих радионуклидов [32, 33]. В одной из таких моделей [32] костномозговая полость представлена сферой, внутри которой расположены остеопрогениторные и гемопоэтические клетки сферической формы одинакового размера. Положение остеопрогениторных клеток принималось согласно МКРЗ 110 [4] — они располагались равномерно в слое 50 мкм от костной поверхности. Таким образом, модель является весьма упрощенной.

В опубликованной модели шейного позвонка [34], учитывается пространственное распределение ГСК относительно сосудов. Модель представляет собой бесконечный объем, трабекулярная кость моделировалась как регулярная сеть из прямых трабекул с толщиной 50 мкм, в промежутках между которыми расположены по 25 сосудов радиусом 20 мкм. Тканью мишенью выбран слой ГСК, расположенных в 10 мкм от сосудов, в качестве тканей-источников рассматривались: содержимое сосудов, ККМ и костные трабекулы. Модель предназначена для оценки доз от различных радионуклидов, включая бета-излучающие ^{137}Cs , ^{131}I , ^{90}Sr .

В реальности трабекулярная кость представляет собой трехмерную сеть костных балок или тяжей — трабекул [35]. Их форма может быть вытянутой, такой тип трабекул называют стержневидной, либо уплощенной — пластинчатый тип [35]. Процентное соотношение пластинок и стержней зависит от типа кости и возраста индивида. Например, в позвон-

ках взрослых людей 83 % от объема трабекул занимают пластинки, а в шейке бедренной кости на них приходится 90 % от объема [36]. С возрастом пластинки в составе трабекулярной кости истончаются и перфорируются, их число уменьшается [37].

Размеры трабекул и пространств между ними могут существенно отличаться для разных костей скелета, а также они могут существенно варьировать внутри одной кости [38]. Также размеры трабекул и межтрабекулярных пространств существенно изменяются с возрастом. Так, у взрослого человека межтрабекулярное расстояние в гленоиде лопатки составляет 0,96 мм, а в плечевой кости 2,37 мм, у новорожденного данная величина была равна 0,48 и 0,36 мм, соответственно [38].

Построение цифровой модели трабекулярной кости с учетом микрораспределения источников и мишеней является нетривиальной задачей. Для этого необходимо оценить допустимый уровень упрощений формы трабекул, что будет предметом дальнейших исследований. После этого будет разработана геометрическая модель микроархитектуры кости, где за основу будет взят ранее разработанный стохастический параметрический подход [11].

Для того чтобы оценить допустимый уровень упрощения формы трабекул, на основе результатов представленного анализа литературы будет построена упрощенная цифровая модель. В первом приближении она будет представлять собой несколько слоев имитирующих клетки-мишени и источник излучения. В качестве источника принимается слой остеоида (слой-источник), расположенный между минерализованным матриксом и остеогенными клетками. Толщина

этого слоя варьирует в пределах 1-5 мкм. Ткани мишени будут представлять собой четыре слоя, расположенные параллельно поверхности трабекулы. Первый слой (Слой 1) – прилегает к поверхности кости и представлен остеобластами, выстилающими костные поверхности, его толщина равна толщине этих клеток (условное название – остеогенный слой). Последующие слои располагаются снаружи от остеогенного слоя и включают ГСК. Слой 3, представленный на рисунке 1, разбит на 4 слоя: ГСК-1, ГСК-2, ГСК-3, ГСК-4. Каждый из этих слоёв включает по 25 % ГСК, однако толщина слоёв увеличивается по мере удаления от поверхности кости. Таким образом, концентрация ГСК снижается в зависимости от расстояния от остеогенного слоя в соответствии с данными литературы [1, 2]. В Таблице обобщены результаты доступных литературных данных и представлены численные значения основных параметров, которые будут использованы для моделирования.

Таблица. Диапазоны толщин слоёв моделируемых структур [1, 2, 19, 20, 25, 27, 28]

[Table. Ranges of layer thicknesses of the simulated structures [1, 2, 19, 20, 25, 27, 28]]

Моделируемая структура [Modeling structure]	Толщина слоя, мкм [Layer thickness, μm]
Слой-источник [Source layer]	1-5
Слои-мишени [Target layers]	
Слой-1 [1st layer]	1
* ГСК-1 [HSC-1]	35-80
* ГСК-2 [HSC-2]	78-117
* ГСК-3 [HSC-3]	111-129
* ГСК-4 [HSC-4]	324-450

* - каждый слой включает 25 % ГСК [each layer includes 25 % HSC]

Параметры, представленные в таблице, будут использованы в дальнейших исследованиях для построения упрощённых моделей фрагментов трабекулярной кости в различных приближениях, с целью оценки необходимости учета расположения радиочувствительных клеток. При реализации модели будет предусмотрена возможность менять параметры, что полезно как при их уточнении как в связи с появляющимися новыми экспериментальными данными, так и для анализа чувствительности и неопределённости модельных предсказаний.

Заключение

В настоящее время морфологические особенности минерализации кости и размеры соответствующих структур хорошо изучены. В результате работы были определены гистоморфометрические особенности поверхности трабекулярной кости. Собранные и проанализированы данные по строению трабекул и процессу их минерализации. Эти данные, позволяют оценить положение и геометрию тканей-источников облучения. Также было оценено положение и геометрия остеогенных клеток, которые могут рассматриваться как клетки-мишени.

Собраны и проанализированы современные данные по морфологии костного мозга и клеток в его составе. Обнаружено только 2 оригинальных исследования пространственного распределения гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге, согласно которым большая часть ГСК расположена в пределах 200 мкм от поверхности трабекул. ГСК эндостальной и васкулярной ниш геометрически расположены преимущественно вблизи костных поверхностей. С точки зрения дозообразования они принципиально не различаются и будут рассматриваться совместно при дозиметрическом моделировании. Ткани-источники и мишени будут моделироваться послойно, включая слой-источник и слои мишени, имитирующие остеогенные клетки и ГСК на различном удалении от поверхности трабекулы. Модель позволит рассчитывать дозы на ГСК и остеобласты при накоплении на поверхности кости бета-излучающих радионуклидов.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Шарагин П.А. – анализ литературы, редактирование статьи; написание статьи.

Ахмадуллин Р.М. – анализ литературы, редактирование статьи

Шишкина Е.А. – разработка концепции, дизайн исследования.

Толстых Е.И. – разработка концепции, редактирование статьи.

Благодарности

Авторы признательны рецензентам за конструктивные замечания, позволившие улучшить качество рукописи.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда по мероприятию «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (региональный конкурс), Соглашение № 25-25-20092 поддерживаемого Регионом – программа Челябинской области «Развитие науки в Челябинской области», грант в форме субсидии, Соглашение № 30-2025-003346.

Литература

1. Watchman C.J., Bourke V.A., Lyon J.R. et al. Spatial distribution of blood vessels and CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells within the marrow cavities of human cancellous bone // Journal of Nuclear Medicine. 2007. Vol. 48, No 4. P. 645-654. DOI: 10.2967/jnumed.106.035337.
2. Bourke V.A., Watchman C.J., Reith J.D. et al. Spatial gradients of blood vessels and hematopoietic stem and progenitor cells within the marrow cavities of the human skeleton // Blood. 2009. Vol. 114, No 19. P. 4077-4080. DOI: 10.1182/blood-2008-12-192922.
3. Zankl M., Eakins J., Ros J-MG. et al. The ICRP recommended methods of red bone marrow dosimetry // Radiation measurements. 2021. Vol. 146. P. 106611. DOI: 10.1016/j.radmeas.2021.
4. ICRP. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110 // Annals of the ICRP. 2009. Vol. 39, No 2.
5. Belley M.D., Ashcraft K.A., Lee C.T. et al. Microdosimetric and Biological Effects of Photon Irradiation at Different

- Energies in Bone Marrow // Radiation Research. 2015. Vol. 184, No 4. P. 378-391. DOI: 10.1667/RR14095.1.
6. Tabatadze G., Miller B.W., Tolmachev S.Y. Mapping ²⁴¹Am Spatial Distribution Within Anatomical Bone Structures Using Digital Autoradiography // Health Physics. 2019. Vol. 117, No 2. P. 179-186. DOI:10.1097/HP.0000000000000947.
 7. Hemmingsson J., Svensson J., van der Meulen N.P. et al. Active bone marrow S-values for the low-energy electron emitter terbium-161 compared to S-values for lutetium-177 and yttrium-90 // EJNMMI Physics. 2022. Vol. 9, No 1. P. 65. DOI:10.1186/s40658-022-00495-7.
 8. Shah A.P., Bolch W.E., Rajon D.A. et al. A paired-image radiation transport model for skeletal dosimetry // Journal of Nuclear Medicine. 2005. No 46. P. 344-353.
 9. Xu X.G., Chao T.C., Bozkurt A. VIP-Man: an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations // Health Physics. 2000. Vol. 78, No 5. P. 476-486. DOI: 10.1097/00004032-200005000-00003.
 10. Alghamdi A.A.A. The Implementation and Application of a Saudi Voxel-Based Anthropomorphic Phantom in OpenMC for Radiological Imaging and Dosimetry // Diagnostics (Basel). 2025. Vol. 15, No 14. P. 1764. DOI: 10.3390/diagnostics15141764.
 11. Degteva M.O., Tolstykh E.I., Shishkina E.A. et al. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: General approach and application to active marrow exposure from bone-seeking beta-particle emitters // PLoS One. 2021. Vol. 16, No 10. P. e0257605. DOI: 10.1371/journal.pone.0257605.
 12. Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O. et al. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans // Journal of Radiological Protection. 2015. Vol. 35, No 1. P. 87-127.
 13. Greenawalt J.W., Rossi C.S., Lehninger A.L. Effect of active accumulation of calcium and phosphate ions on the structure of rat liver mitochondria // Journal of Cell Biology. 1964. Vol. 23, No 1. P. 21-38.
 14. Boonrungsiman S., Gentleman E., Carzaniga R. et al. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol. 109, No 35. P. 1470-1475.
 15. Pei D.D., Sun J.L., Zhu C.H. et al. Contribution of mitophagy to cell-mediated mineralization: revisiting a 50-year-old conundrum // Advanced science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany). 2018. Vol. 5, No 10. P. 1800873.
 16. Riggs B.L., Marshall J.H., Jowsey J. et al. Quantitative ⁴⁵Ca autoradiography of human bone // The Journal of laboratory and clinical medicine. 1971. No 78. P. 585-598.
 17. Любашевский Н.М. Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных. М.: Наука, 1980. 255 с.
 18. Lyovkina Y.V., Miller S.C., Romanov S.A. et al. Quantitative plutonium microdistribution in bone tissue of vertebra from a Mayak worker // Health Physics. Vol. 99, No 4. P. 464-470. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181cb840f.
 19. Miller S.C., de Saint-Georges L., Bowman B.M. et al. Bone lining cells: structure and function // Scanning Microscopy. 1989. Vol. 3, No 3. P. 953-960.
 20. Jee W.S.S. The skeletal tissues, in Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology, ed. Weiss L. Urban and Schwarzenberg: Baltimore, 1988, chap. 7.
 21. Shupp A.B., Kolb A.D., Mukhopadhyay D. et al. Cancer Metastases to Bone: Concepts, Mechanisms, and Interactions with Bone Osteoblasts // Cancers. 2018. Vol. 10, No 6. P. 182. DOI: 10.3390/cancers10060182.
 22. Down J., Van Os R., Ploemacher R. Radiation sensitivity and repair of long-term repopulating bone marrow stem cells // Experimental Hematology. 1991. Vol. 19. P. 474.
 23. Bianco P., Gehron Robey P. Marrow stromal stem cells // The Journal of clinical investigation. 2000. Vol. 105, No 12. P. 1663-1668. DOI: 10.1172/JCI10413.
 24. Parmar K., Mauch P., Vergilio J.A. et al. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007. Vol. 104, No 13. P. 5431-5436. DOI: 10.1073/pnas.0701152104.
 25. Berardi A.C., Wang A., Levine J.D. et al. Functional isolation and characterization of human hematopoietic stem cells // Science. 1995. Vol. 267, No 5194. P. 104-108. DOI: 10.1126/science.7528940.
 26. Wei Q., Frenette P.S. Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny // Immunity. 2018. Vol. 48, No 4. P. 632-648. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.024.
 27. Kwon M., Kim B.S., Yoon S. et al. Hematopoietic Stem Cells and Their Niche in Bone Marrow // International Journal of Molecular Science. 2024. Vol. 25, No 13. P. 6837. DOI: 10.3390/ijms25136837.
 28. Lévesque J.P., Helwani F.M., Winkler I.G. The endosteal 'osteoblastic' niche and its role in hematopoietic stem cell homing and mobilization // Leukemia. 2010. Vol. 24, No 12. P. 1979-1992. DOI: 10.1038/leu.2010.214.
 29. Ramasamy S.K., Kusumbe A.P., Schiller M. et al. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis // Nature Communications. 2016. Vol. 7, No 1. P. 1-13.
 30. He N., Zhang L., Cui J. et al. Bone marrow vascular niche: home for hematopoietic stem cells // Bone Marrow Research. 2014. Vol. 2014. P. 128. DOI: 10.1155/2014/128436.
 31. Georgescu A., Oved J.H., Galarraga J.H. et al. Self-organization of the hematopoietic vascular niche and emergent innate immunity on a chip // Cell Stem Cell. 2024. Vol. 31, No 12. P. 1847-1864.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2024.11.003.
 32. Hobbs R.F., Song H., Watchman C.J. et al. A bone marrow toxicity model for ²²³Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy // Physics in Medicine and Biology. 2012. Vol. 57, No 10. P. 3207-3022. DOI: 10.1088/0031-9155/57/10/3207.
 33. Tranel J., Feng F.Y., St. James S. et al. Effect of microdistribution of alpha and beta-emitters in targeted radionuclide therapies on delivered absorbed dose in a GATE model of bone marrow // Physics in Medicine and Biology. 2021. Vol. 66, No 3. P. 035016.
 34. Kobayashi N. Monte Carlo Dose Estimation of Absorbed Dose to the Hematopoietic Stem Cell Layer of the Bone Marrow Assuming Nonuniform Distribution Around the Vascular Endothelium of the Bone Marrow: Simulation and Analysis Study // JMIRx Med. 2025. Vol. 6. P. e68029. DOI: 10.2196/68029.
 35. Oftadeh R., Perez-Viloria M., Villa-Camacho J.C. et al. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone // Journal of Biomechanical Engineering. 2015. Vol. 137, No 1. P. 0108021-01080215. DOI: 10.1115/1.4029176.
 36. Liu X.S., Sajda P., Saha P.K. et al. Complete volumetric decomposition of individual trabecular plates and rods and its morphological correlations with anisotropic elastic moduli in human trabecular bone // Journal Bone Mineral Research. 2008. Vol. 23, No 2. P. 223-235. DOI: 10.1359/jbmr.071009.
 37. van Ruijven L.J., Giesen E.B., Mulder L. et al. The effect of bone loss on rod-like and plate-like trabeculae in the cancellous bone of the mandibular condyle // Bone. 2005. Vol. 36, No 6. P. 1078-1085. DOI: 10.1016/j.bone.2005.02.018.
 38. Tolstykh E.I., Sharagin P.A., Shishkina E.A. et al. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: Anatomical-morphological basis and parameter evaluation // PLoS One. 2025. Vol. 20, No 7. P. e0327156. DOI: 10.1371/journal.pone.0327156.

Поступила: 05.11.2025

Шарагин Павел Алексеевич – магистр биологических наук, научный сотрудник лаборатории цифровых и вычислительных методов дозиметрии Южно-Уральского Федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства; ассистент кафедры радиобиологии Челябинского государственного университета. **Адрес для переписки:** 454141, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: sharagin@urcrm.ru; ORCID: 0000-0002-1457-4916

Ахмадуллин Роман Марселевич – старший инженер-исследователь лаборатории цифровых и вычислительных методов дозиметрии Южно-Уральского Федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия; ORCID: 0009-0004-9488-9599

Толстых Евгения Игоревна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией цифровых и вычислительных методов дозиметрии, ведущий научный сотрудник Южно-Уральского Федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия; ORCID: 0000-0002-4958-3214

Шишкина Елена Анатольевна – ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук, директор Научно-исследовательского института радиологической защиты в составе Южно-Уральского Федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства; Доцент кафедры радиобиологии Челябинского государственного университета, Челябинск, Россия; ORCID: 0000-0003-4464-0889

Для цитирования: Шарагин П.А., Ахмадуллин Р.М., Толстых Е.И., Шишкина Е.А. Определение морфометрических характеристик костного мозга и кости с целью создания дозиметрической модели высокого разрешения // Радиационная гигиена. 2026. Т. 19, № 2. С. 75–83. DOI: 10.21514/1998-426X-2026-19-2-75-83

Determination of morphometric characteristics of bone marrow and bone in order to create a high-resolution dosimetric model

Pavel A. Sharagin^{1,2}, Roman M. Akhmadullin¹, Evgenia I. Tolstykh¹, Elena A. Shishkina^{1,2}

¹ Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Osteogenic and hematopoietic stem cells can be exposed to radiation during cancer radiotherapy with radiopharmaceuticals due to adsorption of radionuclides into bones. Calculation of doses to normal radiosensitive cells is important for assessing the benefit/harm ratio. Therefore, the creation of a dosimetric model of bone and bone marrow, which takes into account the microdistribution of radionuclides and target cells, is an important task. Objective: an analytical review of the current state of knowledge about the histomorphometric characteristics of the trabecular bone and adjacent areas of the bone marrow in order to create an anatomical and morphological basis for constructing a microdosimetric model for calculating doses to hematopoietic stem cells and osteoblasts. Materials and Methods: A search was conducted for published data on the structure and mineralization of bone tissue in the trabecular bone, the cellular composition of the bone marrow, the morphology and location of cells in its volume relative to the bone surface. Results and Discussion: Currently, the morphophysiological features of bone mineralization and the size of the corresponding structures are well studied. The surface of the trabeculae is covered with a layer of unmineralized bone matrix 1-5 microns thick, which is capable of rapidly adsorbing radionuclides. An adjacent layer of osteoblasts is about 1 micrometer thick. Data on the distribution of stem cells in the bone marrow volume is very limited. It is known that most of the stem cells are located within 200 micrometers from the surface of the trabeculae. The cell size is about 6-7 micrometers. Conclusion: Based on the existing knowledge about the structure of bone and the distribution of osteogenic and hematopoietic stem cells in the bone marrow, it is planned to create a model consisting of the number of layers, including a source layer and target layers, describing osteogenic cells and hematopoietic stem cells at different distances from the bone.

Key words: hematopoietic stem cells, osteoblasts, trabecular bone, dosimetry, radiopharmaceuticals.

Pavel A. Sharagin

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics

Address for correspondence: 68A, Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: sharagin@urcrm.ru

Authors' personal contribution

Pavel A. Sharagin – published data analysis, article writing.
 Roman M. Akhmadullin – published data analysis, article editing.
 Evgenia I. Tolstykh – concept development, article editing.
 Elena A. Shishkina – concept development, research design.

Acknowledgments

The authors are grateful to the reviewers for their constructive comments, which made it possible to improve the quality of the manuscript.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding

The work was carried out within the framework of a grant from the Russian Science Foundation for the event "Conducting basic scientific research and exploratory scientific research by small individual scientific groups" (regional competition) Agreement No. 25-25-20092 supported by the Region - Chelyabinsk Region program "Development of Science in the Chelyabinsk Region", grant in the form of a subsidy Agreement No. 30-2025-003346.

References

1. Watchman CJ, Bourke VA, Lyon JR, Knowlton AE, Butler SL, Grier DD, et al. Spatial distribution of blood vessels and CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells within the marrow cavities of human cancellous bone. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(4): 645-654. DOI: 10.2967/jnumed.106.035337.
2. Bourke VA, Watchman CJ, Reith JD, Jorgensen ML, Dieudonné A, Bolch WE. Spatial gradients of blood vessels and hematopoietic stem and progenitor cells within the marrow cavities of the human skeleton. *Blood*. 2009;114(19): 4077-4080. DOI: 10.1182/blood-2008-12-192922.
3. Zankl M, Eakins J, Ros J-MG, Huet C. The ICRP recommended methods of red bone marrow dosimetry. *Radiation measurements*. 2021;146: 106611. DOI: 10.1016/j.radmeas.2021.106611.
4. ICRP. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. *Annals of the ICRP*. 2009;39(2).
5. Belley MD, Ashcraft KA, Lee CT, Cornwall-Brady MR, Chen JJ, Gunasingha R, et al. Microdosimetric and Biological Effects of Photon Irradiation at Different Energies in Bone Marrow. *Radiation Research*. 2015;184(4): 378-391. DOI: 10.1667/RR14095.
6. Tabatadze G, Miller BW, Tolmachev SY. Mapping ²⁴¹Am Spatial Distribution Within Anatomical Bone Structures Using Digital Autoradiography. *Health Physics*. 2019;117(2): 179-186. DOI:10.1097/HP.0000000000000947.
7. Hemmingsson J, Svensson J, van der Meulen NP, Müller C, Bernhardt P. Active bone marrow S-values for the low-energy electron emitter terbium-161 compared to S-values for lutetium-177 and yttrium-90. *EJNMMI Physics*. 2022;9(1): 65. Published 2022 Sep 24. DOI:10.1186/s40658-022-00495-7.
8. Shah AP, Bolch WE, Rajon DA, Patton PW, Jokisch DW. A paired-image radiation transport model for skeletal dosimetry. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005; 46: 344–353.
9. Xu XG, Chao TC, Bozkurt A. VIP-Man: an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Physics*. 2000;78(5): 476-486. DOI: 10.1097/00004032-200005000-00003.
10. Alghamdi AAA. The Implementation and Application of a Saudi Voxel-Based Anthropomorphic Phantom in OpenMC for Radiological Imaging and Dosimetry. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(14): 1764. DOI: 10.3390/diagnostics15141764.
11. Degteva MO, Tolstykh EI, Shishkina EA, Sharagin PA, Zalyapin VI, Volchkova AY, et al. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: General approach and application to active marrow exposure from bone-seeking beta-particle emitters. *PLoS One*. 2021;16(10): e0257605. DOI: 10.1371/journal.pone.0257605.
12. Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *Journal of Radiological Protection*. 2015;35(1): 87-127. DOI: 10.1088/0952-4746/35/1/87.
13. Greenawalt JW, Rossi CS, Lehninger AL. Effect of active accumulation of calcium and phosphate ions on the structure of rat liver mitochondria. *Journal of Cell Biology*. 1964;23(1): 21–38.
14. Boonrungsiman S, Gentleman E, Carzaniga R, Evans ND, McComb DW, Porter AE, et al. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(35): 14170-14175. DOI:10.1073/pnas.1208916109.
15. Pei DD, Sun JL, Zhu CH, Tian FC, Jiao K, Anderson MR, et al. Contribution of Mitophagy to Cell-Mediated Mineralization: Revisiting a 50-Year-Old Conundrum. *Advanced science (Weinheim, Baden-Württemberg, Germany)*. 2018;5(10): 1800873. Published 2018 Jul 29. DOI:10.1002/advs.201800873.
16. Riggs BL, Marshall JH, Jowsey J, Heaney RP, Bassingthwaite JB. Quantitative ⁴⁵Ca autoradiography of human bone. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1971;78: 585–598.
17. Lyubashevsky NM. Metabolism of radioisotopes in skeleton of vertebrates. Moscow. *Nauka = Science*. 1980: 255 p. (In Russian).
18. Lyovkina YV, Miller SC, Romanov SA, Krahenbuhl MP, Belosokhov MV. Quantitative plutonium microdistribution in bone tissue of vertebra from a Mayak worker. *Health Physics*. 2010;99(4): 464-470. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181cb840f.
19. Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microscopy*. 1989;3(3): 953-960 p.
20. Jee WSS. Structure and function of bone tissue, in Orthopaedics, Principles of Basic and Clinical Science. Ed. Bronner F and Worrell RV. CRC Press, Boca Raton: FL; 1999. chap. 1.
21. Shupp AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer Metastases to Bone: Concepts, Mechanisms, and Interactions with Bone Osteoblasts. *Cancers (Basel)*. 2018;10(6): 182. Published 2018 Jun 4. DOI:10.3390/cancers10060182.
22. Down JD, Boudewijn A, van Os R, Thames HD, Ploemacher RE. Variations in radiation sensitivity and repair among different hematopoietic stem cell subsets following fractionated irradiation. *Blood*. 1995;86(1): 122-127.
23. Bianco P, Gehron Robey P. Marrow stromal stem cells. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(12): 1663-1668. DOI: 10.1172/JCI10413.
24. Parmar K, Mauch P, Vergilio JA, Sackstein R, Down JD. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(13): 5431-5436. DOI: 10.1073/pnas.0701152104.
25. Berardi AC, Wang A, Levine JD, Lopez P, Scadden DT. Functional isolation and characterization of human hematopoietic stem cells. *Science*. 1995;267(5194): 104-8. DOI: 10.1126/science.7528940.
26. Wei Q, Frenette PS. Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *Immunity*. 2018;48(4): 632-648. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.024.

27. Kwon M, Kim BS, Yoon S, Oh SO, Lee D. Hematopoietic Stem Cells and Their Niche in Bone Marrow. *International Journal of Molecular Science*. 2024;25(13): 6837. DOI: 10.3390/ijms25136837.
28. Lévesque JP, Helwani FM, Winkler IG. The endosteal 'osteoblastic' niche and its role in hematopoietic stem cell homing and mobilization. *Leukemia*. 2010;24(12): 1979-1992. DOI: 10.1038/leu.2010.214.
29. Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. *Nature Communications*. 2016;7(1): 1–13.
30. He N, Zhang L, Cui J, Li Z. Bone marrow vascular niche: home for hematopoietic stem cells. *Bone Marrow Research*. 2014;2014: 128-436. DOI: 10.1155/2014/128436.
31. Georgescu A, Oved JH, Galarraga JH, Cantrell T, Mehta S, Dulmovits BM, et al. Self-organization of the hematopoietic vascular niche and emergent innate immunity on a chip. *Cell Stem Cell*. 2024;31(12): 1847-1864.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2024.11.003.
32. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, Bolch WE, Aksnes AK, Ramdahl T, et al. A bone marrow toxicity model for ²²³Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2012;57(10): 3207-3222. DOI: 10.1088/0031-9155/57/10/3207.
33. Tranel J, Feng FY, St. James S, Hope TA. Effect of microdistribution of alpha and beta-emitters in targeted radionuclide therapies on delivered absorbed dose in a GATE model of bone marrow. *Physics in Medicine and Biology*. 2021;66(3): 035016.
34. Kobayashi N. Monte Carlo Dose Estimation of Absorbed Dose to the Hematopoietic Stem Cell Layer of the Bone Marrow Assuming Nonuniform Distribution Around the Vascular Endothelium of the Bone Marrow: Simulation and Analysis Study. *JMIRx Med*. 2025;6: e68029. DOI: 10.2196/68029.
35. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2015;137(1): 0108021–01080215. DOI: 10.1115/1.4029176.
36. Liu XS, Sajda P, Saha PK, Wehrli FW, Bevil G, Keaveny TM, et al. Complete volumetric decomposition of individual trabecular plates and rods and its morphological correlations with anisotropic elastic moduli in human trabecular bone. *Journal Bone Mineral Research*. 2008;23(2): 223-235. DOI: 10.1359/jbmr.071009.
37. van Ruijven LJ, Giesen EB, Mulder L, Farella M, van Eijden TM. The effect of bone loss on rod-like and plate-like trabeculae in the cancellous bone of the mandibular condyle. *Bone*. 2005;36(6): 1078-1085. DOI: 10.1016/j.bone.2005.02.018.
38. Tolstykh EI, Sharagin PA, Shishkina EA, Volchkova AY, Smith MA, Napier BA. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: Anatomical-morphological basis and parameter evaluation. *PLoS One*. 2025;20(7): e0327156. DOI: 10.1371/journal.pone.0327156.

Received: November 05, 2025

For correspondence: Pavel A. Sharagin – Master of Biological Sciences, Researcher of the R&D Laboratory of Digital and Computational Dosimetry Methods, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency; Assistant of the Department of Radiobiology of Chelyabinsk State University (68A, Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: sharagin@urcrm.ru); ORCID: 0000-0002-1457-4916

Roman M. Akhmadullin – Senior Research Engineer of the R&D Laboratory of Digital and Computational Dosimetry Methods, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia; ORCID: 0009-0004-9488-9599

Evgenia I. Tolstykh – Doctor of Biological Sciences, Head of the R&D Laboratory of Digital and Computational Dosimetry Methods, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia; ORCID: 0000-0002-4958-3214

Elena A. Shishkina – Doctor of Biological Sciences, Director at the Research Institute of Radiological Protection, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor of the Department of Radiobiology of Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia; ORCID: 0000-0003-4464-0889

For citation: Sharagin P.A., Akhmadullin R.M., Tolstykh E.I., Shishkina E.A. Determination of morphometric characteristics of bone marrow and bone in order to create a high-resolution dosimetric model. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2026. Vol. 19, No. 2. P. 75–83. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2026-19-2-75-83