

Оценка доз облучения лимфоцитов при пероральном поступлении радионуклидов различной тропности

Е.И. Толстых¹, М.О. Дегтева¹, А.В. Аклеев^{1,2}

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

²Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Оценка доз на лимфоциты актуальна в свете решения ряда радиобиологических проблем, включая оценку риска различных гемобластозов (лейкоз, множественная миелома, лимфома и др.), а также использования циркулирующих Т-лимфоцитов в качестве «естественных биодозиметров». Последнее связано с тем, что частота хромосомных aberrаций, возникающих в лимфоцитах после лучевого воздействия, пропорциональна накопленной дозе. Оценка доз на циркулирующие лимфоциты требует учета двух факторов: во-первых, дозы, полученной предшественниками (прогениторами) лимфоцитов в красном костном мозге; а во-вторых, дозы, полученной лимфоцитами в лимфоидных органах при циркуляции. Модели, представленные в публикациях Международной комиссии по радиологической защите (ICRP-67, ICRP-100), дают возможность рассчитать дозу для конкретного лимфоидного органа при известном уровне поступления радионуклида. Недавно созданная модель облучения циркулирующих Т-лимфоцитов учитывает все слагаемые дозы и возрастные особенности динамики Т-лимфоцитов: 1) облучение предшественников Т-лимфоцитов в красном костном мозге; 2) облучение Т-лимфоцитов в каждом лимфоидном органе с учетом доли резидентных лимфоцитов, а также времени пребывания там лимфоцитов. Целью данного исследования является оценка дозовых коэффициентов, позволяющих перейти от перорального поступления $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , $^{103,106}\text{Ru}$, ^{95}Nb к накопленной дозе на циркулирующие Т-лимфоциты. Для расчетов использовались дозовые коэффициенты из публикаций Международной комиссии по радиологической защите для конкретных лимфоидных органов, а также опубликованные оценки времени, которое циркулирующие лимфоциты проводят в этих лимфоидных органах и тканях. В результате было показано, что дозы на циркулирующие Т-лимфоциты выше, чем дозы на красный костный мозг от этих радионуклидов, но ниже, чем дозы на стенку толстой кишки. Рассчитанные дозовые коэффициенты зависят от возраста; максимальные значения были характерны для новорожденных. Данные коэффициенты для $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb и $^{103,106}\text{Ru}$ могут быть использованы для оценки доз на органы и ткани на основе данных о частоте хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, лимфоидные органы, дозовые коэффициенты, $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb , $^{103,106}\text{Ru}$, внутреннее облучение, биодозиметрия.

Введение

Оценка дозы на лимфоциты при облучении человека представляет интерес в свете решения как минимум двух актуальных радиобиологических задач. Первую задачу обозначили в своей работе Lee C. et al. [1], указывая, что «несмотря на десятилетия эпидемиологических исследований, нет ясности в вопросе, может ли ионизирующее излучение вызывать лимфомы». Ответ до сих пор не очевиден, поскольку в большинстве эпидемиологических исследований доза на красный костный мозг (ККМ) используется как суррогат дозы на лимфоциты [2–6]. При этом в случае неравномерного внутреннего облучения дозы на лимфоциты и ККМ могут существенно различаться. Вторая задача связана с использованием циркулирующих Т-лимфоцитов как «естественных биодозиметров»,

поскольку частота хромосомных aberrаций, возникающих в них после облучения, пропорциональна накопленной дозе [7]. Оцененную таким образом дозу часто интерпретируют как дозу на ККМ [7], что также вызывает вопросы в случае неравномерного внутреннего облучения [8]. Обе эти радиобиологические задачи актуальны для мониторинга здоровья работников ядерных предприятий, а также при обследовании населения территорий, загрязнённых в результате радиационных инцидентов. В частности, это актуально для эпидемиологических и дозиметрических исследований в Уральском регионе, где в 1950-е гг. произошло радиоактивное загрязнение пойменных земель и воды реки Течи, а также формирование в 1957 г. Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). В окружающей среде тогда оказалась смесь

Толстых Евгения Игоревна

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

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

радионуклидов, включая $^{89,90}\text{Sr}$, $^{144,146}\text{Ce}$, ^{95}Zr , $^{103,106}\text{Ru}$, ^{95}Nb , ^{137}Cs . Причиной радиоактивного загрязнения была производственная деятельность ПО «Маяк» (Челябинская область, Россия) и ряд аварийных ситуаций, случившихся в хранилищах радиоактивных отходов [9–11]. Основным источником облучения населения загрязненных территорий был $^{89,90}\text{Sr}$, поступающий в организм с водой и пищей. Поступая в организм, радиоизотопы Sr ввиду своей остеотропности практически локально облучают ККМ, очень мало воздействуя на другие лимфоидные ткани. Другие вышеперечисленные радионуклиды также приводят к неравномерному внутреннему облучению. Следует отметить, что ^{144}Ce оставлял значительную долю (около 66%) в выбросах в атмосферу радионуклидов в результате аварии 1957 г., приведшей к формированию ВУРСа [11].

В последние годы была проведена большая работа для прояснения роли облучения прогениторов Т-клеток в ККМ и облучения циркулирующих Т-лимфоцитов во внескелетных лимфоидных тканях при формировании хромосомных aberrаций [12]. На основе разработанной нами ранее концепции Т-клеточного рода [12, 13] был предложен модельный подход для оценки доз на циркулирующие Т-лимфоциты [14]. Этот подход позволяет рассчитывать дозы на Т-лимфоциты как средневзвешенное значение доз, формирующихся в ККМ при облучении Т-клеточных предшественников – прогениторов, а также в других лимфоидных тканях при миграции Т-лимфоцитов. Предварительные оценки доз и валидация модели были проведены для жителей прибрежных сел реки Течи, облучившихся, в основном, за счет $^{89,90}\text{Sr}$; их кровь исследовалась методом FISH для оценок частоты хромосомных aberrаций [14].

Помимо ККМ, преимущественному или локальному облучению может подвергаться кишечник, если рацион человека загрязнен радионуклидами с небольшим коэффициентом всасывания через кишечную стенку в кровь, такими как $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , $^{103,106}\text{Ru}$, ^{95}Nb . Небольшой коэффициент всасывания также имеют изотопы стронция. Расстояние, на которые распространяется радиационное воздействие этих радионуклидов, во многом определяется длиной пробега испущенных электронов, поэтому преимущественному облучению подвергаются стенки кишечника, содержащие стволовые эпителиальные клетки, а также лимфоидная ткань [15, 16]. Анализ последних опубликованных данных позволил определить возрастные особенности пребывания различных субпопуляций лимфоцитов в lamina propria, кишечном эпителии и лимфатических фолликулах [17]. Еще одним органом преимущественного накопления для некоторых радионуклидов является печень, которая также содержит значительное количество лимфоцитов. Например, по оценкам МКРЗ-67 [18], доза от ^{144}Ce на ткани печени в 50 раз выше, чем доза на селезенку и другие лимфоидные ткани (кроме ККМ и кишечника).

Цель исследования – используя разработанную нами модель облучения Т-лимфоцитов, оценить дозовые коэффициенты, позволяющие перейти от перорального поступления $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , $^{103,106}\text{Ru}$, ^{95}Nb к накопленной дозе на циркулирующие Т-лимфоциты.

Материалы и методы

Расчет дозовых коэффициентов (DK_L), позволяющих перейти от перорального поступления 1 Бк радионуклида к накопленной дозе на циркулирующие Т-лимфоциты, осуществляется с использованием модели облучения, которая была подробно описана ранее [13, 14]. В модели были отражены следующие особенности формирования пула циркулирующих Т-лимфоцитов:

1. Все Т-лимфоциты происходят от Т-клеточных предшественников – прогениторов, которые формируются в ККМ. Через кровеносное русло часть из них переходит в тимус, где происходит формирование Т-лимфоцитов с уникальными Т-клеточными рецепторами. Т-лимфоциты в периферических лимфоидных тканях образуют многоклеточные и часто долгоживущие клоны клеток с одинаковыми Т-клеточными рецепторами; репертуар Т-клонов формируется в детстве и остается довольно стабильным в течение жизни (до 70 лет) [19–24].

2. При облучении Т-прогенитора в ККМ потенциальный груз хромосомных aberrаций несут все его потомки, то есть целый набор Т-клонов с уникальными Т-клеточными рецепторами. Все потомки одного прогенитора и сам прогенитор объединяются в Т-клеточный род или Т-Genus (TG), который является объектом моделирования [13].

Принималось, что продукция TG прямо пропорциональна продукции тимусом Т-лимфоцитов и потеря TG в течение жизни не оказывает существенное влияние на возрастное соотношение представителей различных TG в периферической крови. В свою очередь, для оценки зависящей от возраста продукции тимусом Т-лимфоцитов использовали результаты моделирования Bains I. [25, 26], которые базируются на экспериментальных данных по скорости пролиферации различных фракций Т-лимфоцитов, их количества в периферической крови, возрастной динамике и т.п. Как было показано [25], от рождения до 1 года продукция тимусом Т-лимфоцитов увеличивается, достигая максимума к 1 году; от 1 года до 8 лет падение продукции тимуса идет со скоростью 12% в год; от 8 до 20 лет падение продукции идет со скоростью 4% в год; от 20 до 70 лет снижение продукции тимуса идет со скоростью 8% в год.

Средневзвешенный DK_L рассчитывается как сумма двух дозовых коэффициентов, которые представляют собой: 1) DK_{LP} – средневзвешенная доза облучения Т-лимфоцитов (Γ_r), накопленная в период пребывания прогениторов Т-клеток в ККМ при поступлении 1 Бк радионуклида R; 2) DK_{LC} – средневзвешенная доза на циркулирующие лимфоциты (Γ_r), которая представляет собой дозу, накопленную Т-лимфоцитами в период их циркуляции в организме человека после единичного поступления радионуклида R.

DK_{LP} представляет собой дозу, накопленную прежде, чем прогениторы (предшественники) покинули ККМ и начали генерировать клоны Т-лимфоцитов в тимусе. Она рассчитывается как среднее значение, взвешенное в соответствии с долей потомков каждого предшественника в периферической крови на момент забора крови:

$$DK_{LP} = \frac{1}{P_{TG}(age_s)} \int_{t_1}^{t_s} p_{TG}(age) D_{ККМ}(t, age) dt; (1)$$

где t_1 – первый год накопления дозы от момента остро-го поступления 1Бк радионуклида с рационом;

t_s – год, на который рассчитывается накопленная доза
 age = возраст человека (годы), который варьирует от age_i (возраст поступления радионуклида R) до возраста, на который считается накопленная доза age_s .

$P_{TG}(age)$ – общее число Т-клеточных родов, произведенных в период от рождения до указанного возраста (в относительных единицах), определяется как интеграл функции $f_{TG}(age)$:

$$P_{TG}(age) = \int_0^{age} f_{TG}(t) dt; \quad (2)$$

$$f_{TG}(age) = \begin{cases} 0,5 + 0,5 \cdot age, & 0 \leq age \leq 1 \\ \exp(-0,12 \cdot (age - 1)), & 1 < age \leq 8 \\ 0,4317 \cdot \exp(-0,04 \cdot (age - 8)), & 8 < age \leq 20 \\ 0,2671 \cdot \exp(-0,08 \cdot (age - 20)), & 20 < age \end{cases} \quad (3)$$

$p_{TG}(age)$ – число Т-клеточных родов (TG), произведенных за один год (в относительных единицах), рассчитывается интегрированием функции (3) для заданного возраста age :

$$p_{TG}(age) = \int_{age}^{age+1} f_{TG}(t) dt. \quad (4)$$

$D_{ккм}(t, age)$ – поглощенная доза на ККМ от поступления 1 Бк радионуклида R , накопленная к возрасту age

DK_{LC} представляет собой дозу, накопленную лимфоцитами в период их циркуляции в организме человека при поступлении 1 Бк радионуклида R . Во время циркуляции лимфоциты проводят определенные доли времени $K_{org,i}(age)$ в лимфоидных органах/тканях. DK_{LC} рассчитывается как среднее значение, взвешенное в соответствии с долей лимфоцитов, которые включены в режим циркуляции в каждом возрасте; а также долей времени, проводимого циркулирующими лимфоцитами в i лимфоидных органах $K_{org,i}(age)$:

$$DK_{LC} = \frac{1}{P_{TG}(age_s)} \int_{t_1}^{t_s} P_{TG}(age) [K_{org,1} \dot{D}_{org,1}(t, age) + \dots + K_{org,i} \dot{D}_{org,i}(t, age)] dt, \quad (5)$$

где $P_{TG}(age)$ – количество Т-клеточных родов, произведенных в течение периода от рождения до age и переключившихся в режим циркуляции (рассчитывается согласно (2) в относительных единицах);

$\dot{D}_{org,i}(t, age)$ – годовая мощность поглощенной дозы в i -м лимфоидном органе org , которая является функцией

времени и возраста на момент поступления радионуклида R .

Полная средневзвешенная лимфоцитарная доза D_L рассчитывается как сумма (1) и (5):

$$DK_L = DK_{LP} + DK_{LC} \quad (6)$$

Численные значения $p_{TG}(age)$ и $P_{TG}(age)$ были представлены в МР 17.24 09-20¹.

$K_{org}(age)$ рассчитывались на основе данных литературы по распределению лимфоцитов в различных органах и тканях [27–29], а также информации по соотношению в них различных субпопуляций Т-лимфоцитов [30–32], включая оценки доли циркулирующих лимфоцитов, способных к миграции, и резидентных (нециркулирующих) лимфоцитов [32, 33]. Распределение лимфоцитов по тканям кишечника и вклад различных субпопуляций в общее число Т-лимфоцитов было подробно рассмотрено в обзоре [17]. Общее число лимфоцитов в теле взрослого человека составляет примерно $4,9 \times 10^{11}$ клеток [28, 29].

$\dot{D}_{ккм}$ и \dot{D}_{org} были рассчитаны ранее на основе биокинетических и дозиметрических моделей Международной комиссии по радиологической защите с использованием программы PLEIADES [34] и применялись для расчета доз на жителей прибрежных сел реки Теча [35].

Дозовые коэффициенты DK_L рассчитывались для референтных возрастов на момент поступления радионуклидов, age_i : 0, 1, 5, 10, 15, 25 лет (влияние пола не учитывалось). Для каждого возраста и каждого радионуклида рассчитывали значение DK_L как дозу, накопленную за первые 10 лет после поступления 1 Бк радионуклида. Дальнейшее приращение дозы не является существенным, поскольку период полураспада рассматриваемых радионуклидов варьирует от 32,4 дней (^{141}Ce) до 368 дней (^{106}Ru); небольшое последующее приращение дозы (около 3% за 60 лет) происходит за счет выхода облучившихся Т-прогениторов из ККМ и формирования новых Т-лимфоцитов в тимусе, продукция которых резко снижается с возрастом.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены результаты оценок распределения лимфоцитов и их различных субпопуляций у взрослых и детей, а также оцененные нами значения K_{org} , отражающие долю времени, которое циркулирующие лимфоциты проводят в конкретных органах/тканях. При оценках предполагалось, что общее распределение лимфоцитов в теле существенно не меняется с возрастом, однако учитывалось, что в первые годы жизни происходит резкое изменение доли циркулирующих Т-лимфоцитов в органах и тканях. Эти изменения связаны, в частности, с формированием в детском возрасте местного иммунитета в слизистых оболочках, где задействованы резидентные Т-лимфоциты [15].

¹ МР 17.24 09-20. Оценка дозы облучения Т-лимфоцитов и их предшественников при внутреннем облучении стронцием-90, ФМБА РФ Утверждены 17.03.2020 г. С. 24. [Methodical guidelines 17.24 09-20. Assessment of the radiation dose for T-lymphocytes and their precursors during internal irradiation with strontium-90. FMBA RF Approved on 03.17. 24 p. (In Russ.)]

Таблица 1
Распределение в теле лимфоцитов, Т-лимфоцитов и циркулирующих Т-лимфоцитов на основе опубликованных данных
 [27, 28, 30, 31, 33]

[Table 1]

Body distribution of lymphocytes, T lymphocytes and circulating T lymphocytes based on published data

Орган/ткань [Organ/ tissue] (org)	% от общего числа лимфоцитов [% of total num- ber of lymph.]	Доля Т-клеток среди лимфоцитов в органе [The proportion of T cells among lymph. in the organ] ^a	Взрослые, подростки [Adults, teenagers]		Дети 0–2 года [Children 0–2 years]	
			Доля циркули- рующих Т-клеток [Proportion of circulat- ing T cells] ^b	K_{org}^b	Доля циркули- рующих Т-клеток [Proportion of cir- culating T cells] ^b	K_{org}^b
Кровь [Blood]	2,0	0,90	1,0	0,04	1,0	0,03
Лимфоузлы [Lymph nodes]	39	0,76	0,80	0,55	0,95	0,48
Селезенка [Spleen]	14	0,44	0,55	0,08	0,9	0,10
Слизистая кишечника [Intestinal mucosa]	10					
Тонкий кишечник ^г [Small intestine]	5,3	0,6	0,29	0,022	0,53	0,03
Толстый кишечник ^г [Large intestine]	4,9	0,6	0,36	0,025	0,79	0,04
Тимус [Thymus]	10	0,97	0,10	0,02	0,5	0,09
Костный мозг [Bone marrow]	10	0,50	0,80	0,10	1,0	0,09
Слизистая легких [Lung mucosa]	6,1	0,50	0,43	0,031	0,8	0,04
Печень [Liver]	2,0	0,63	0,55	0,017	0,9	0,02
Другие ткани [Other tissues]	6,1	0,99	0,80	0,1	0,8	0,08
Всего [Total]	100			1		1

а – базируется на оценках [28] отношения Т: В лимфоцитов с учетом естественных киллеров NK; для печени на основе [36] [based on estimates [28] of the ratio of T: B lymphocytes taking into account natural killers NK; for liver based on [36]];

б – значение относительно общего числа Т-лимфоцитов в органе; для печени взято значение, как для селезенки [the value relative to the total number of T-lymphocytes in the organ; the meaning for the liver is taken as for the spleen];

в – относительный вклад циркулирующих Т-лимфоцитов данного органа в общий пул циркулирующих Т-лимфоцитов тела [the relative contribution of circulating T-lymphocytes of a given organ to the total pool of circulating T-lymphocytes of the body];

г - включает lamina propria и фолликулы, в том числе Пейеровы бляшки [includes lamina propria and follicles, as well as Peyer's patches].

В таблице 2 для примера приведены значения максимальной годовой мощности дозы (дозы, накопленной за 1-й год после поступления 1 Бк радионуклида, D_{org}) для интересующих органов и тканей для двух возрастных групп: новорожденные и взрослые, рассчитанные по моделям МКРЗ-67. Согласно таблице 2, максимальная мощность дозы значительно выше у новорожденных, чем у взрослых, что характерно для всех радионуклидов и лимфоидных тканей. Как у взрослых, так и у детей, мощности доз в кишечнике существенно превышают значения для других лимфоидных органов. Это связано с низкими коэффициентами всасывания радионуклидов из кишечника в кровь (f_i) (см. табл. 2). При невысоких значениях f_i загрязненный пищевой комок проходит, в основном, транзитом через кишечник, облучая его стенки. Для всех радионуклидов f_i существенно выше у новорожденных, чем у взрослых. Следует отметить, что для обсуждаемых радионуклидов значение f_i для лиц в возрасте 1, 5, 10, 15 лет в моделях МКРЗ принимается равным таковому для взрослых. При попадании радионуклидов в кровь местом их депонирования могут быть также ККМ и печень, что

приводит к более высоким дозам облучения этих органов по сравнению с другими лимфоидными тканями.

В таблице 3 представлены рассчитанные нами значения DK_L для циркулирующих Т-лимфоцитов в зависимости от возраста. Как следует из таблицы 3, возрастные изменения DK_L близки для всех радионуклидов: максимальные значения ожидаемо наблюдаются у новорожденных, для которых также характерны максимальные дозовые коэффициенты для ККМ и кишечника. После резкого спада к возрасту 1 год (более чем в 10 раз) DK_L повышаются к возрасту 5 лет на 15–20% (кроме ^{95}Zr), что может быть связано с перераспределением циркулирующих лимфоцитов в организме (см. табл. 1). Далее в возрасте от 10 до 25 лет DK_L снижаются примерно в 1,5 раза. Среди рассмотренных радионуклидов более высокие значения DK_L наблюдаются у ^{106}Ru , что связано с наибольшим среди рассмотренных радионуклидов периодом его полураспада и относительно высоким коэффициентом всасывания f_i . Представленные дозовые коэффициенты позволяют рассчитывать дозу на циркулирующие Т-лимфоциты при известной динамике поступления радионуклидов.

Таблица 2

Значения \dot{D}_{org} (Гр/год $\times 10^{-10}$) за 1-й год после поступления 1 Бк радионуклида для новорожденных ($age_i=0$) и взрослых ($age_i=25$)

[Table 2]

\dot{D}_{org} values (Gy/year $\times 10^{-10}$) for the 1st year following 1 Bq radionuclide intake for newborns ($age_i = 0$) and adults ($age_i = 25$)

Орган/ткань [org]	¹⁴¹ Ce		¹⁴⁴ Ce		⁹⁵ Zr		⁹⁵ Nb		¹⁰³ Ru		¹⁰⁶ Ru	
	$t_{1/2}=32,41$ д		$t_{1/2}=284,2$ д		$t_{1/2}=63,99$ д		$t_{1/2}=35,15$ д		$t_{1/2}=39,26$ д		$t_{1/2}=368$ д	
	0	25	0	25	0	25	0	25	0	25	0	25
Кровь [Blood]*	0,66	0,102	6,46	0,136	6,76	1,29	5,11	1,0	12,0	1,16	182	10,1
Лимфоузлы [Lymph nodes]*	0,66	0,102	6,46	0,136	6,76	1,29	5,11	1,0	12,0	1,16	182	10,1
Селезенка [Spleen]	0,806	0,087	6,52	0,123	7,98	1,09	6,81	0,89	13,6	1,15	183	10,2
Тонкий кишечник [Small intestine]	9,7	1,47	111	13,0	37,4	7,35	33,4	6,67	31,6	5,00	297	25,8
Толстый кишечник [Large intestine]	14,0	2,94	267	55,0	73,7	15,9	70,1	15,0	53,8	10,5	476	75,5
Тимус [Thymus]	0,3	0,0066	6,16	0,0761	3,09	0,425	1,97	0,195	10,6	0,689	181	9,92
Костный мозг [Bone marrow]	1,06	0,189	323	1,22	41,2	4,63	10,8	1,81	11,6	1,59	181	10,3
Слизистая легких [Lung mucosa]	0,41	0,0142	6,29	0,0835	4,58	0,585	3,19	0,302	10,8	0,715	181	9,92
Печень [Liver]	0,331	0,233	86,3	5,93	7,74	1,03	11,3	1,39	13,8	1,10	183	10,1
Прочие ткани [Other tissues]*	0,66	0,102	6,46	0,136	6,76	1,29	5,11	1,0	12,0	1,16	182	10,1
f_i	0,005	0,0005	0,005	0,0005	0,02	0,01	0,02	0,01	0,1	0,05	0,1	0,05

* приведены значения мощности дозы на другие ткани (remainder, согласно терминологии МКРЗ-67) [the values of the dose rate to other tissues (remainder, according to ICRP-67 terminology) are given]

f_i – коэффициент всасывания радионуклида из кишечника в кровь [coefficient of intestinal absorption of a radionuclide into the blood].

Таблица 3

Значения DC_L для циркулирующих Т-лимфоцитов в зависимости от возраста для ^{141,144}Ce, ⁹⁵Zr, ^{103,106}Ru, ⁹⁵Nb, Гр/Бк $\times 10^{-10}$

[Table 3]

DC_L values for circulating T-lymphocytes depending on age for ^{141,144}Ce, ⁹⁵Zr, ^{103,106}Ru, ⁹⁵Nb, Gy/Bq $\times 10^{-10}$

Возраст [Age]	¹⁴¹ Ce	¹⁴⁴ Ce	⁹⁵ Zr	⁹⁵ Nb	¹⁰³ Ru	¹⁰⁶ Ru
0	11,0	428	43,5	12,3	13,8	269,4
1	1,07	23,7	20,1	6,88	7,10	106,7
5	1,64	28,5	14,5	9,66	8,10	82,2
10	1,26	20,3	9,81	7,33	5,90	54,8
15	0,87	13,3	6,63	5,17	4,10	34,9
25	0,83	13,7	5,74	4,77	3,80	32,5

Лимфоциты являются сложной гетерогенной популяцией клеток, поведение которых в организме сейчас интенсивно изучается. Проблемной является количественная оценка распределения лимфоцитов в теле человека. В нашей работе мы использовали данные, которые применяются при моделировании иммунной системы (см.

табл. 1). Эти данные отличаются от значений, принятых Международной комиссией по радиологической защите [37, 38], которые базируются, в основном, на теоретических исследованиях Osgood E. [39], выполненных в 1954 г. Мы согласны с суждением Trepel F. [27]², что оценки Osgood E. [39] являются не вполне реалистичными, по-

² Trepel 1974, p. 515: «...До сих пор был предпринят только один подход для оценки количества и распределения лимфоцитов у человека. Это было сделано Осгудом (Osgood, 1954) теоретически впечатляющим, но чисто умозрительным способом, предполагающим вдвое завышенный объем лимфоцитов, четырехкратное завышенное количество клеток костного мозга и фантастическое соотношение лимфоцитов в лимфоидных органах к лимфоцитам в экстралимфоидных тканях 1: 10. Эта сумма ошибок привела к чрезвычайно высокой оценке 6×10^{12} лимфоцитов у человека (более чем десятикратное завышение нашей оценки), при этом 85% всех лимфоцитов оказывались диффузно распределенными в экстралимфоидных тканях, что в сумме составляло чистую массу лимфоцитов 1500 г...» [27] [Trepel 1974, p. 515: "... Thus far, only one approach has been undertaken to estimate lymphocyte number and distribution in man.

этому использовали в своих расчетах более поздние данные, представленные в таблице 1.

Применяя модельный подход, мы впервые рассчитали дозовые коэффициенты DK_L для радионуклидов, которые могут загрязнять окружающую среду при аварийных ситуациях на предприятиях ядерного цикла и при попадании в организм приводят к неравномерному внутреннему облучению человека. Основное преимущество нашей модели в том, что учитывается облучение Т-клеточных прогениторов в ККМ, а не только дозы на лимфоциты, полученные во время их пребывания в лимфоидных органах при циркуляции. Следует отметить, что модель опирается на средние значения продукции тимуса в разном возрасте и параметров циркуляции Т-лимфоцитов, которые могут быть пересмотрены после накопления новых науч-

ных данных. Кроме того, как было показано в обзоре [17], для ряда параметров характерна большая индивидуальная вариабельность. Таким образом, представленные оценки DK_L следует рассматривать как приблизительные. Однако они позволяют оценить различия в дозах, накопленных в ККМ, слизистой кишечника и в циркулирующих Т-лимфоцитах. Для примера на рисунке представлено сопоставление накопленных доз в ККМ, толстом кишечнике (стенка) и циркулирующих лимфоцитах после единичного поступления радионуклида. Сопоставление сделано для новорожденных, пятилетних детей и взрослых (25 лет) на момент поступления радионуклида.

Как следует из анализа рисунка, накопленная доза на Т-лимфоциты всегда оказывалась выше, чем доза на ККМ (за исключением доз от ^{144}Ce у новорожденных), но ниже,

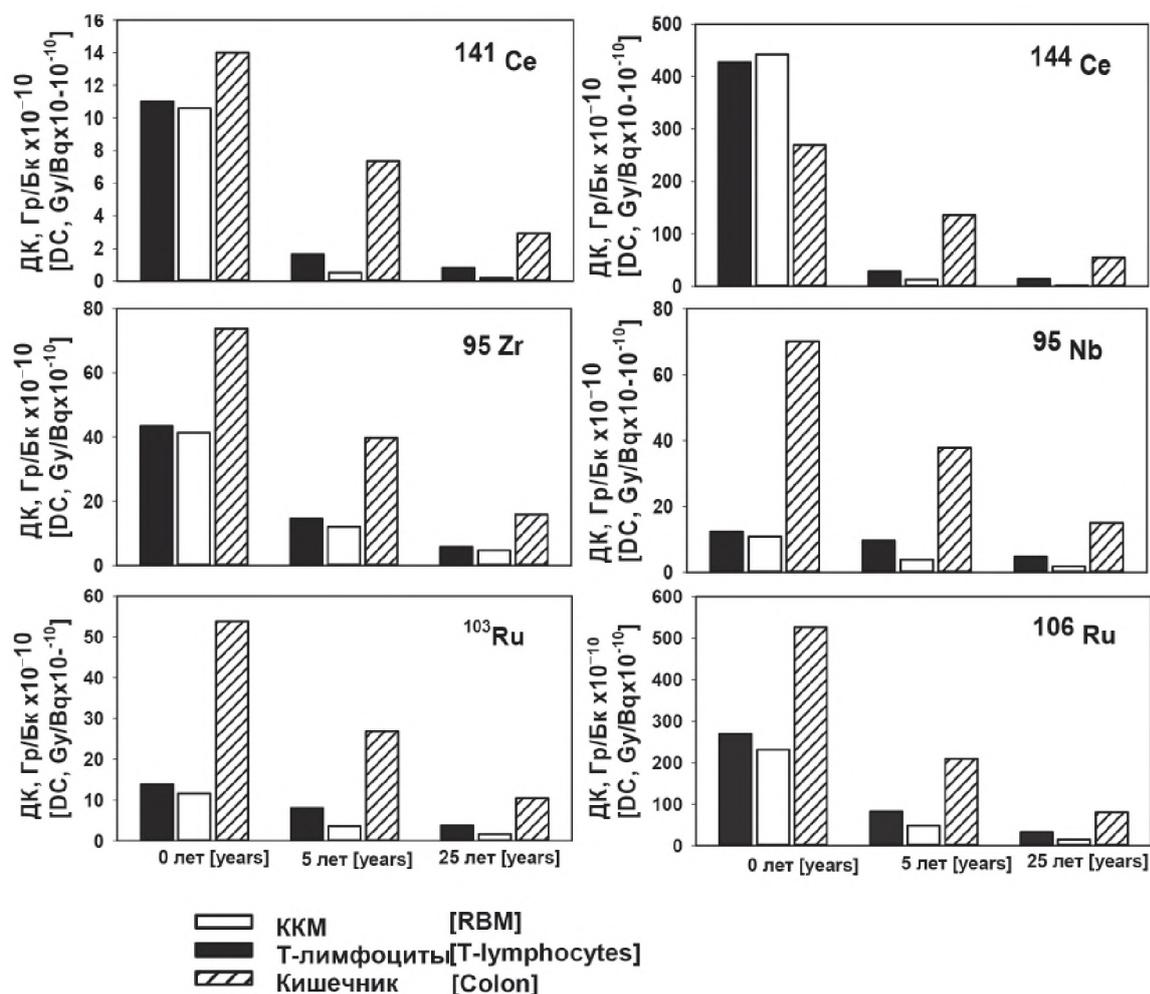


Рис. Сопоставление ДК (накопленных за 10 лет доз) после перорального поступления радионуклида для новорожденных (0 лет), пятилетних детей (5 лет) и взрослых (25 лет). Показаны ДК для циркулирующих Т-лимфоцитов (темный фон), красного костного мозга (ККМ – белый фон) и толстого кишечника (заштрихованный фон)

[Fig. Comparison of DCs (accumulated doses) after ingestion of a radionuclide for newborns (0 years), five-year-old children (5 years) and adults (25 years). DCs are shown for circulating T-lymphocytes (dark background), red bone marrow (RBM – white background), and large intestine (shaded background)]

This was done by Osgood (1954) in a theoretically impressive but purely speculative way, assuming a doubly overestimated lymphocyte volume, a fourfold overestimated number of bone marrow cells and a phantastic ratio of the lymphocytes in the lymphoid organs to the lymphocytes in the extralymphoid tissues of 1 : 10. This summation of errors led to an extremely high estimate of 6×10^{12} lymphocytes in man (more than the tenfold value of our estimate) with 85% of all lymphocytes being diffusely distributed in the extralymphoid tissues representing in total a pure lymphocyte mass of 1500 g... [27].

чем доза на толстый кишечник. Полученные результаты позволяют использовать дозу на Т-лимфоциты (которую определяют с использованием цитогенетических методов, таких как FISH) для оценки доз на ККМ и кишечник от $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb и $^{103,106}\text{Ru}$ с соответствующей поправкой на разницу в дозовых коэффициентах. Так, для ребенка 5 лет доза от ^{144}Ce на ККМ составит 0,44 от дозы на Т-лимфоциты (определенной на основе FISH), а соответствующая доза от ^{106}Ru – 0,58 от дозы на Т-лимфоциты.

Предложенный нами метод также позволяет оценивать дозы на Т-лимфоциты, находящиеся в пробе слизистой кишечника на момент ее забора. Такие пробы могут использоваться для изучения влияния ионизирующих излучений на местный иммунитет и микробиом кишечника. В этом случае оценивается средневзвешенная доза с учетом доли резидентных и циркулирующих Т-лимфоцитов, при этом доза на резидентные Т-лимфоциты будет соответствовать дозе на слизистую кишечника (кишечную стенку). Для примера мы оценили дозу на лимфоциты слизистой толстого кишечника взрослого человека от ^{144}Ce и получили значение $40,1 \cdot 10^{-10}$ Гр/Бк, что ниже дозы на саму слизистую ($55 \cdot 10^{-10}$ Гр/Бк), но существенно выше дозы на циркулирующие Т-лимфоциты ($13,7 \cdot 10^{-10}$ Гр/Бк).

В дальнейшем мы планируем оценить дозы на циркулирующие Т-лимфоциты для $^{89,90}\text{Sr}$ с использованием новой дозиметрической модели для этих радионуклидов [40], а также разработать модель облучения В-лимфоцитов, чтобы иметь возможность оценивать дозу на весь пул лимфоцитов для более точной оценки радиогенного риска различных типов гемобластозов (лейкозы, множественная миелома, лимфомы и др.) у членов Уральских когорт. Следует также отметить, что происходит усовершенствование моделей МКРЗ для различных лимфоидных органов: в частности, пересматриваются коэффициенты всасывания f_1 . Например, согласно [41], для Zr этот коэффициент снижается на порядок по сравнению со значениями, заложенными в модели МКРЗ-67.

Выводы

1. Впервые были определены дозовые коэффициенты, позволяющие перейти от перорального поступления $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb и $^{103,106}\text{Ru}$ к дозе на циркулирующие Т-лимфоциты; перечисленные радионуклиды могут вносить существенный вклад в аварийное радиоактивное загрязнение и приводят к неравномерному внутреннему облучению человека.

2. Дозы на циркулирующие Т-лимфоциты оказываются выше, чем дозы на ККМ от этих радионуклидов, но ниже, чем дозы на толстый кишечник. Эти дозы впервые учитывают облучение Т-прогениторов в ККМ.

3. Полученные дозовые коэффициенты могут быть использованы для оценок доз на органы и ткани от $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb и $^{103,106}\text{Ru}$ на основе данных о частоте хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

Литература

1. Lee C., Morton L.M., Berrington de Gonzalez A. A novel method to estimate lymphocyte dose and application to pediatric and young adult CT patient in the United Kingdom // *Radiation Protection Dosimetry*. 2018. Vol. 178, No 1. P. 116-21. doi: 10.1093/rpd/ncx084.

2. Boice J.D.Jr. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries // *Journal of the National Cancer Institute*. 1985. Vol. 74, No 5. P. 955-75.

3. Davis F.G., Boice J.D., Hrubec Z., Monson R.R. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients // *Cancer Research*. 1989. Vol. 49, No 21. P. 6130-6136.

4. Boice J.D., Morin M.M., Glass A.G., et al. Diagnostic X-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma // *Journal of the American Medical Association*. 1991. Vol 265, No 10. P. 1290-1294. doi:10.1001/jama.1991.03460100092031.

5. Leuraud K., Richardson D.B., Cardis E., et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study // *The Lancet Haematology*. 2015. Vol. 2, No 7. P. e276-e281. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00094-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00094-0)

6. Hsu W.L., Preston D.L., Soda M., et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001 // *Radiation Research*. 2013. Vol. 179, No 3. P. 361-82. doi: 10.1667/RR2892.1.

7. IAEA Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment: a Manual Technical Reports, Series 405. 2001. URL: <http://www.pub.iaea.org/books/IAEABooks/6303/Cytogenetic-Analysis-for-Radiation-Dose-Assessment-A-Manual>. [Дата обращения: 23.07.2021].

8. Giussani A., Lopez M.A., Romm H., et al. Eurados review of retrospective dosimetry techniques for internal exposures to ionising radiation and their applications // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2020. Vol. 59, No 3. P. 357-387. doi: 10.1007/s00411-020-00845-y.

9. Дегтева М.О., Шагина Н.Б., Воробьева М.И., и др. Современное представление о радиоактивном загрязнении реки Теча в 1949–1956 гг. // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2016. Т. 56, № 5. С. 523–534. DOI: 10.7868/S0869803116050039.

10. Дёгтева М.О., Толстых Е.И., Сулова Г.К., и др. Анализ результатов мониторинга содержания долгоживущих радионуклидов в организме жителей Уральского региона. *Радиационная гигиена*. 2018. Т. 11, № 3. С. 30-39. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2018-11-3-30-39>.

11. Tolstikh E.I., Peremyslova L.M., Degteva M.O., et al. Reconstruction of radionuclide intakes for residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011) // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017. Vol. 56. P. 27-45. <https://doi.org/10.1007/s00411-016-0677-y>.

12. Толстых Е.И., Возилова А.В., Дёгтева М.О., и др. Концепция Т-клеточного рода как основа для анализа результатов цитогенетических исследований при локальном облучении костного мозга // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 60, № 1. С. 12-25. DOI: 10.31857/S0869803120010142.

13. Tolstikh E.I., Degteva M.O., Vozilova A.V., et al. Local bone-marrow exposure: how to interpret the data on stable chromosome aberrations in circulating lymphocytes? (some comments on the use of FISH method for dose reconstruction for Techa riverside Residents) // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017. Vol. 56, No 4. P. 389-403. doi: 10.1007/s00411-017-0712-7.

14. Tolstikh E.I., Degteva M.O., Vozilova A.V., et al. Interpretation of FISH results in the case of nonuniform internal radiation exposure of human body with the use of model approach // *Russian Journal of Genetics*. 2019. Vol. 55, No 10. P.1227-1233. <https://doi.org/10.1134/S1022795419100132>.

15. Ma H., Tao W., Zhu S. T lymphocytes in the intestinal mucosa: defense and tolerance // *Cellular & Molecular Immunology*. 2019. Vol. 16, No 3. P. 216-224. doi: 10.1038/s41423-019-0208-2.

16. Agace W. T-cell recruitment to the intestinal mucosa // Trends Immunology. 2008. Vol. 29, No 11. P. 514-22. doi: 10.1016/j.it.2008.08.003.
17. Толстых Е.И., Возилова А.В., Дёгтева М.О., Аклеев А.В. Подходы к цитогенетической оценке дозы при радиационном воздействии на лимфоидную ткань кишечника // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 4. С. 339–352.
18. ICRP. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides – Part 2 Ingestion Dose Coefficients. ICRP Publication 67. Ann. ICRP 23 (3-4), 1993.
19. Britanova O.V., Shugay M., Merzlyak E.M., et al., Dynamics of individual T cell repertoires: from cord blood to centenarians // The Journal of Immunology. 2016. Vol. 196, No 12. P. 5005–5013. doi 10.4049/jimmunol.1600005.
20. Naumova E.N., Gorski J., Naumo Y.N. Simulation studies for a multistage dynamic process of immune memory response to influenza: experiment in silico // Annales Zoologici Fennici. 2008. Vol. 45. P. 369–384. DOI: 10.5735/086.045.0502.
21. Yoshida K., Cologne J.B., Cordova K., et al. Aging-related changes in human T-cell repertoire over 20 years delineated by deep sequencing of peripheral T-cell receptors // Experimental Gerontology. 2017. Vol. 1, No 96. P. 29–37. doi 10.1016/j.exger.2017.05.015.
22. Britanova O.V., Putintseva E.V., Shugay M., et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling // The Journal of Immunology. 2014. Vol. 192, No 6. P. 2689–2698. doi 10.4049/jimmunol.1302064.
23. Attaf M., Huseby E., Sewell A.K. $\alpha\beta$ T cell receptors as predictors of health and disease // Cellular & Molecular Immunology. 2015. Vol. 12, No 4. P. 391–399. doi 10.1038/cmi.2014.134.
24. Izraelson M., Kasatskaya S., Pogorelyi M., et al. Analysis of individual repertoires of T cell receptors // Immunologiya. 2016. Vol. 37, No 6. P. 347–352. DOI:10.18821/0206-4952-2016-37-6-347-352.
25. Bains I. Mathematical Modelling of T Cell Homeostasis. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy of the University College London, 2010. URL: <http://discovery.ucl.ac.uk/20159/1/20159.pdf> [Дата обращения: 23.07.2021].
26. Bains I., Yates A.J., Callard R.E. Heterogeneity in thymic emigrants: implications for thymectomy and immunosenescence // PLoS One. 2013. Vol. 8, No 2. P. e49554. doi 10.1371/journal.pone.0049554.
27. Trepel F. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis // Klinische Wochenschrift. 1974. Vol 52, No 11. P. 511-5. doi: 10.1007/BF01468720.
28. Westermann J., Pabst R. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body // Journal of Clinical Investigation. 1992. Vol. 70, No 7. P. 539-44. doi: 10.1007/BF00184787.
29. Blum K.S., Pabst R. Lymphocyte numbers and subsets in the human blood. Do they mirror the situation in all organs? // Immunology Letters. 2007. Vol. 108, No 1. P.45-51. doi: 10.1016/j.imlet.2006.10.009.
30. Farber D.L., Yudanin N.A., Restifo N.P. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis // Nature Reviews Immunology. 2014. Vol. 14, No 1. P. 24-35. doi: 10.1038/nri3567.
31. Kumar B.V., Connors T.J., Farber D.L. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life // Immunity. 2018. Vol. 48, No. 2. P. 202-213. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.007.
32. Senda T., Dogra P., Granot T., et al. Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life // Mucosal immunology. 2019. Vol. 12, No 2. P. 378-389. doi: 10.1038/s41385-018-0110-8.
33. Thome J.J., Bickham K.L. Ohmura Y., et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues // Nature Medicine. 2016. Vol. 22, No 1. P. 72-77. doi: 10.1038/nm.4008.
34. Fell T.P., Phipps A.W., Smith T.J. The internal dosimetry code PLEIADES // Radiation Protection Dosimetry. 2007. Vol. 124, No 4. P. 327-38. doi: 10.1093/rpd/ncm228.
35. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., et al. Enhancements in the Techa River dosimetry system: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures // Health Physics. 2019. Vol. 117, No 4. P. 378-387. doi 10.1097/HP.0000000000001067.
36. Racanelli V., Rehmann B. The liver as an immunological organ // Hepatology. 2006. Vol. 43, No 2. Suppl 1. P. S54-62. doi: 10.1002/hep.21060. PMID: 16447271.
37. ICRP. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Pergamon Press; Oxford, 1975.
38. ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals, Publication 89 Ann ICRP. 2002. 32(3-4).
39. Osgood E.E. Number and distribution of human hemic cells // Blood. 1954. Vol. 9. P. 1141-1154. <https://doi.org/10.1182/blood.V9.12.1141.1141>.
40. Дёгтева М.О., Шишкина Е.А., Толстых Е.И., и др. Методологический подход к разработке дозиметрических моделей скелета человека для бета-излучающих радионуклидов // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12, № 2. С. 66-75. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-2-66-75>.
41. ICRP. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134. Ann. ICRP 45(3/4), 2016.

Поступила: 23.07.2021 г.

Толстых Евгения Игоревна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник биофизической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России. **Адрес для переписки:** 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 68-А; E-mail: evgenia@urcrm.ru

Дегтева Марина Олеговна – кандидат технических наук, заведующая биофизической лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия

Аклеев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, заведующий кафедрой радиационной биологии, Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Для цитирования: Толстых Е.И., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Оценка доз облучения лимфоцитов при пероральном поступлении радионуклидов различной тропности // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 3. С. 18-28. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-18-28

Estimation of lymphocyte radiation doses after the ingestion of radionuclides of different tropicity

Evgenia I. Tolstykh¹, Marina O. Degteva¹, Alexander V. Akleyev^{1,2}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine of Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Assessment of the lymphocyte doses is relevant for solving a number of radiobiological problems, including the risk assessment of hemoblastosis (leukemia, multiple myeloma, lymphoma, etc.), as well as the use of circulating lymphocytes as “natural biodosimeters”. The latter is because the frequency of chromosomal aberrations occurring in lymphocytes following radiation exposure is proportional to the accumulated dose. Assessment of doses to the circulating lymphocytes requires due account of: first, the dose accumulated by the lymphocyte progenitors in the red bone marrow; and second, the dose accumulated during lymphocyte circulation through lymphoid organs. The models presented by International Commission on Radiological Protection (ICRP-67, ICRP-100) allow calculating the dose for specific lymphoid organs based on known level of radionuclide intakes. A recently developed model of circulating T-lymphocyte irradiation takes into account all sources of exposure and age-related dynamics of T-lymphocytes: (1) exposure of lymphocyte progenitors in red bone marrow; (2) exposure of T-lymphocytes in the lymphoid organs, taking into account the proportion of resident lymphocytes and the residence time of circulating lymphocytes in the specific lymphoid organs. The objective of the study is to assess the dose coefficients allowing for the transition from the ingestion of ^{141,144}Ce, ⁹⁵Zr, ^{103,106}Ru, ⁹⁵Nb to the doses accumulated in circulating T-lymphocytes. For calculations, we used the dose coefficients from ICRP publications for specific lymphoid organs, as well as published data on the residence time of circulating lymphocytes in lymphoid organs and tissues. As a result, it was shown that the doses in circulating T-lymphocytes are higher than those in the red bone marrow, but lower than the doses to the colon wall. The dose coefficients were age dependent; the maximum values were typical for newborns. The obtained dose coefficients for ^{141,144}Ce, ⁹⁵Zr, ⁹⁵Nb and ^{103,106}Ru can be used to estimate the tissue and organ doses based on data on the frequency of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes.

Key words: T-lymphocytes, lymphoid organs; dose coefficients; ^{141,144}Ce, ⁹⁵Zr, ⁹⁵Nb, ^{103,106}Ru, internal exposure; biodosimetry.

References

- Lee C, Morton LM, Berrington de González A. A novel method to estimate lymphocyte dose and application to pediatric abd yang adult CT patient in the United Kingdom. *Radiation Protection Dosimetry*. 2018;178(1): 116-121. doi: 10.1093/rpd/ncx084.
- Boice JD Jr, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74(5): 955-75.
- Davis FG, Boice JD, Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Research*. 1989;49(21): 6130–6136.
- Boice JD, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic X-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Journal of the American Medical Association*. 1991;265(10): 1290–1294 doi:10.1001/jama.1991.03460100092031.
- Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *The Lancet Haematology*. 2015;2(7): e276–e281. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00094-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00094-0).
- Hsu WL, Preston DL, Soda M. et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiation Research*. 2016; 179(3): 361–382 doi:10.1667/RR2892.1.
- IAEA Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment: a Manual Technical Reports, Series 405. 2001. Available from: <http://www.pub.iaea.org/books/IAEABooks/6303/Cytogenetic-Analysis-for-Radiation-Dose-Assessment-A-Manual> [Accessed 23 July 2021].
- Giussani A, Lopez MA, Romm H, et al. Eurados review of retrospective dosimetry techniques for internal exposures to ionising radiation and their applications. *Radiation Environmental Biophysics*. 2020;59(3): 357-387. doi: 10.1007/s00411-020-00845-y.
- Degteva MO, Shagina NB, Vorobieva MI, et al. Contemporary Understanding of Radioactive Contamination of the Techa River in 1949-1956. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2016;56(5): 523–534 DOI: 10.7868/S0869803116050039 (In English, In Russian).
- Degteva MO, Tolstykh EI, Suslova KG, Romanov SA, Akleyev AV. Analysis of the results of long-lived radionuclide body burden monitoring in residents of the Urals region. *Radiatsionnaya gygiena=Radiation Hygiene*. 2018;11(3):30-39. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2018-11-3-30-39> (In Russian).
- Tolstykh EI, Peremyslova LM, Degteva MO, et al. Reconstruction of radionuclide intakes for residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011). *Radiation*

Evgenia I. Tolstykh

Urals Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vorovsky str., 68a, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: evgenia@urcrm.ru

- Environmental Biophysics*. 2017;56: 27-45. <https://doi.org/10.1007/s00411-016-0677-y>.
12. Tolstykh EI, Vozilova AV, Degteva MO, Akleyev AV. Concept of T-Cell Genus as the Basis for the Analysis of Fish Results after Local Bone Marrow Exposure. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology*. 2020;60(1):12-25. DOI: 10.31857/S0869803120010142 (In Russian).
 13. Tolstykh EI, Degteva MO, Vozilova AV, et al. Local bone-marrow exposure: how to interpret the data on stable chromosome aberrations in circulating lymphocytes? (some comments on the use of FISH method for dose reconstruction for Techa riverside Residents). *Radiation Environmental Biophysics*. 2017;56(4): 389-403. doi: 10.1007/s00411-017-0712-7.
 14. Tolstykh EI, Degteva MO, Vozilova AV, et al. Interpretation of FISH results in the case of nonuniform internal radiation exposure of human body with the use of model approach. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1227–1233.
 15. Ma H, Tao W, Zhu S. T lymphocytes in the intestinal mucosa: defense and tolerance. *Cellular & Molecular Immunology*. 2019;16(3): 216-224. doi: 10.1038/s41423-019-0208-2.
 16. Agace W. T-cell recruitment to the intestinal mucosa. *Trends Immunology*. 2008;29(11): 514-22. doi: 10.1016/j.it.2008.08.003.
 17. Tolstykh EI, Vozilova AV, Degteva MO, Akleyev AV. Approaches to the Cytogenetic Assessment of the Dose due to Radiation Exposure of the Gut Associated Lymphoid Tissue. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology*. 2021;61(4): 339–352 (In Russian).
 18. ICRP. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides – Part 2 Ingestion Dose Coefficients. ICRP Publication 67. Ann. ICRP. 1993;23 (3-4).
 19. Britanova OV, Shugay M, Merzlyak EM, et al. Dynamics of individual T cell repertoires: from cord blood to centenarians. *The Journal of Immunology*. 2016;196(12): 5005–5013. doi: 10.4049/jimmunol.1600005.
 20. Naumova EN, Gorski J, Naumov YN. Simulation studies for a multistage dynamic process of immune memory response to influenza: experiment in silico. *Annales Zoologici Fennici*. 2008; 45: 369–384. DOI: 10.5735/086.045.0502.
 21. Yoshida K, Cologne JB, Cordova K, et al. Aging-related changes in human T-cell repertoire over 20 years delineated by deep sequencing of peripheral T-cell receptors. *Experimental Gerontology*. 2017;1(96): 29–37. doi: 10.1016/j.exger.2017.05.015.
 22. Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *The Journal of Immunology*. 2014;192(6): 2689–2698. doi: 10.4049/jimmunol.1302064.
 23. Attaf M, Huseby E, Sewell AK. $\alpha\beta$ T cell receptors as predictors of health and disease. *Cellular & Molecular Immunology*. 2015;12(4): 391–399. doi: 10.1038/cmi.2014.134.
 24. Izraelson M, Kasatskaya S, Pogorelyi M, et al. Analysis of individual repertoires of T cell receptors. *Immunologiya*. 2016;37(6): 347–352. DOI:10.18821/0206-4952-2016-37-6-347-352.
 25. Bains I. Mathematical Modelling of T Cell Homeostasis. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy of the University College London, 2010. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/20159/1/20159.pdf> [Accessed 23 Jul 2021].
 26. Bains I, Yates AJ, Callard RE. Heterogeneity in thymic emigrants: implications for thymectomy and immunosenescence. *PLoS One*. 2013;8(2): e49554. doi: 10.1371/journal.pone.0049554.
 27. Trepel F. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klinische Wochenschrift*. 1974;52(11): 511-5. doi: 10.1007/BF01468720.
 28. Westermann J and Pabst R. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;70(7): 539-44. doi: 10.1007/BF00184787.
 29. Blum KS, Pabst R. Lymphocyte numbers and subsets in the human blood. Do they mirror the situation in all organs? *Immunology Letters*. 2007;108(1): 45-51. doi: 10.1016/j.imlet.2006.10.009.
 30. Farber DL, Yudin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(1): 24-35. doi: 10.1038/nri3567.
 31. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*. 2018;48(2): 202-213. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.007.
 32. Senda T, Dogra P, Granot T, et al. Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life. *Mucosal Immunology*. 2019;12(2): 378-389. doi: 10.1038/s41385-018-0110-8.
 33. Thome JJ, Bickham KL, Ohmura Y, et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nature Medicine*. 2016;22(1): 72-77. doi: 10.1038/nm.4008.
 34. Fell TP, Phipps AW, Smith TJ. The internal dosimetry code PLEIADES. *Radiation Protection Dosimetry*. 2007;124(4): 327-38.
 35. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, et al. Enhancements in the Techa River dosimetry system: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019;117(4): 378-387. doi: 10.1097/HP.0000000000001067.
 36. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1): S54-62. doi: 10.1002/hep.21060.
 37. ICRP. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Pergamon Press, Oxford. 1975.
 38. ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals, Publication 89 Ann ICRP. 2002;32(3-4): 5-265.
 39. Osgood EE. Number and distribution of human hemic cells. *Blood*. 1954;9: 1141-1154. <https://doi.org/10.1182/blood.V9.12.1141.1141>.
 40. Degteva MO, Shishkina EA, Tolstykh EI, Zalyapin VI, Sharagin PA, Smith MA, et al. Methodological approach to development of dosimetric models of the human skeleton for beta-emitting radionuclides. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2019;12(2): 66-75. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-2-66-75>.
 41. ICRP. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134. Ann. ICRP. 2016;45(3/4): 1–352.

Received: July 23, 2021

For correspondence: Evgenia I. Tolstykh – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of biophysical laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency (Vorovsky str., 68a, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: evgenia@urcrm.ru)

Marina O. Degteva – Candidate of Technical Sciences, Head, biophysical laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

Alexander V. Akleyev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Radiation Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

For citation: Tolstykh E.I., Degteva M.O., Akleyev A.V. Estimation of lymphocyte radiation doses after the ingestion of radionuclides of different tropicity. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2021. Vol. 14, No. 3. P. 18-28. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-18-28