

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)

---

**МЕДИЦИНСКАЯ  
РАДИОЛОГИЯ  
И  
РАДИАЦИОННАЯ  
БЕЗОПАСНОСТЬ**

---

---

**MEDICAL RADIOLOGY  
AND  
RADIATION SAFETY**

---

*Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost*

---

**2012**

**Том 57**

**№ 3**

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Москва

**Медицинская радиология и радиационная безопасность**  
**Medical Radiology and Radiation Safety**

Научный журнал

Scientific Journal

---

**Издатель:**

Федеральное государственное учреждение  
“Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна”  
Федерального медико-биологического агентства России

**Главный редактор В.В. УЙБА**

**Заместители главного редактора:**  
**К.В. Котенко (оперативное руководство)**

**А.Ф. Цыб (общие вопросы)**

**Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):**

**Радиационная биология:** А.А. Вайнсон, П.К. Казымбет, А.Н. Котеров

**Радиационная безопасность:** Р.М. Алексахин, С.С. Алексанин, Л.А. Ильин

**Радиационная медицина:** А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова, С.И. Иванов

**Лучевая терапия:** А.В. Бойко, С.И. Ткачев

**Лучевая диагностика:** И.Е. Тюрин

**Ядерная медицина:** Б.Я. Наркевич (научный редактор)

**Радиационная эпидемиология:** А.П. Бирюков, В.Ф. Демин, В.К. Иванов, Н.К. Шандала

**Радиационная физика, техника и дозиметрия:** Н.М. Борисов, И.А. Гусев, С.М. Шинкарев

**Зарубежные связи:** М.Ф. Киселев, В.В. Романов

**Обзоры, краткие сообщения, письма в редакцию, дискуссии, хроника, юбилеи:** ответственные по соответствующим рубрикам

**Помощь практическому врачу:** А.Ю. Бушманов.

Все статьи в журнале печатаются бесплатно.

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова

Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

**Адрес редакции журнала:**

115478 Москва, М-478, Каширское ш., 24

Телефон: (499) 612-79-45

**Address of Editorial Board:**

24, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russia

Phone: +7 (499) 612-79-45

E-mail: [medradiol@fromru.com](mailto:medradiol@fromru.com)

<http://fmbcfmba.org> далее раздел Публикации

Правила для авторов: [Instructions for authors:](http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf)

[http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav\\_ofo.pdf](http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf)

Подписано в печать 12.05.2012. Формат 60×88/8  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 10,0. Тираж 1000 экз. Заказ №

---

Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И.Бурназяна  
123098, Москва, Живописная ул., 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2012

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	<b>Изучение абсорбции и биораспределения наночастиц некоторых неорганических веществ, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс, с использованием метода радиоактивных индикаторов</b> <i>Ю.П. Бузулуков, И.В. Гмошинский, Р.В. Распопов, В.Ф. Демин, В.Ю. Соловьев, П.Г. Кузьмин, Г.А. Шафеев, С.А. Хотимченко</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	13	<b>Реконструкция индивидуальных доз медицинского облучения для когорты реки Течи</b> <i>Н.Б. Шагина, В.Ю. Голиков, М.О. Дегтева, М.И. Воробьева, Л.Р. Анпо, Б.А. Напье</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	26	<b>Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях</b> <i>Л.А. Ильин, И.Б. Ушаков, М.В. Васин</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	32	<b>Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки</b> <i>С.Б. Алиева, С.И. Ткачев, И.С. Романов, И.А. Задеренко</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	39	<b>Радионуклидная вертебропластика при метастазах в позвоночнике</b> <i>Н.К. Вознесенский, Ю.А. Кураченко, Е.С. Матусевич, Ю.С. Мардынский, Н.Н. Вознесенская</i>
	44	<b>Томосцинтиграфическая оценка перфузии головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом: взаимосвязь с когнитивной функцией и суточным ритмом артериального давления</b> <i>Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова, Е.М. Идрисова, Ю.Б. Лишманов</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	60	<b>Дозиметрическое планирование и дозовый контроль в радиойодотерапии рака щитовидной железы</b> <i>Н.Н. Липанова, А.Н. Клёнов, Б.Я. Наркевич</i>
ОБЗОР	73	<b>Перспективы использования бинарных технологий в медицине (аналитический обзор)</b> <i>К.В. Котенко, В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.А. Перминова</i>
РЕЦЕНЗИЯ	77	<b>Рецензия на учебное пособие А.Н. Гребенюка, В.И. Легезы, В.Б. Назарова, А.А. Тимошевского «Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений».</b> <b>Санкт-Петербург: «Фолиант», 2011</b> <i>М.В. Васин</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	79	<b>Конформная лучевая терапия в комбинированном химиолучевом лечении примитивной нейроэктодермальной опухоли (клинический случай)</b> <i>С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, П.В. Булычкин, А.В. Зверева, А.А. Буланов</i>
ЮБИЛЕЙ	86	<b>К 85-летию со дня рождения Л.А. Булдакова</b>
	87	<b>К 50-летию со дня рождения А.Ю. Бушманова</b>

## CONTENTS № 3 – 2012

RADIATION BIOLOGY	5	<b>Studies of Some Inorganic Nanoparticles after Intra-gastric Administration to Rats Using Radioactive Tracers</b> <i>Yu.P. Buzulukov, I.V. Gmshinski, R.V. Raspopov, V.F. Dyomin, V.Yu. Solov'yov, P.G. Kuzmin, G.A. Shafeev, S.A. Khotimchenko</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	13	<b>Reconstruction of Individual Doses due to Medical Exposures for Members of the Techa River Cohort</b> <i>N.B. Shagina, V.Yu. Golikov, M.O. Degteva, M.I. Vorobiova, L.R. Anspaugh, B.A. Napier</i>
RADIATION MEDICINE	26	<b>Radioprotective Drugs in the System of Radiation Protection of Exposed Radiation Workers and Population in the Case of Radiation Accidents</b> <i>L.A. Ilyn, I.B. Ushakov, M.V. Vasin</i>
RADIATION THERAPY	32	<b>Options and Results of Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Pharynx</b> <i>S.B. Alieva, S.I. Tkachev, I.S. Romanov, I.A. Zaderenko</i>
NUCLEAR MEDICINE	39	<b>Radionuclide Vertebroplasty of Spinal Metastases</b> <i>N.K. Voznesensky, Yu.A. Kurachenko, Eu.S. Matusevich, Yu.S. Mardynsky, N.N. Voznesenskaya</i>
	44	<b><sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in the Assessment of Cerebral Perfusion in Patients with Metabolic Syndrome: Relationship with Cognitive Function and Circadian Rhythm Blood Pressure</b> <i>N.Yu. Efimova, V.I. Chernov, I.Yu. Efimova, E.B. Idrisova, Yu.B. Lishmanov</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	60	<b>Treatment Planning and Dose Monitoring for Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer</b> <i>N.N. Lipanova, A.N. Klyopov, B. Ya. Narkevich</i>
REVIEW	73	<b>Binary Technologies in Medicine: Perspectives</b> <i>K.V. Kotenko, V.Yu. Soloviev, A.Yu. Bushmanov, V.A. Perminova</i>
BOOK REVIEW	77	<b>Review of Educational Manual on “Medications for prophylaxis and therapy of radiation injuries”, A.N. Grebenouk, V.I. Legeza, V.B. Nazarov and A.A. Timashevsky; St.-Petersburg, Foliant Publisher, 2011</b> <i>M.V. Vasin</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	79	<b>Conformal Radiotherapy in the Combined Chemoradiation Therapy of Primitive Neuroectodermal Tumor (case report)</b> <i>S.I. Tkachev, O.P. Trofimova, P.V. Bulychkin, A.V. Zvereva, A.A. Bulanov</i>
JUBILEE	86	<b>L.A. Buldakov 85<sup>th</sup> anniversary</b>
	87	<b>A.Yu. Bushmanov 85<sup>th</sup> anniversary</b>

**Ю.П. Бузулуков<sup>1</sup>, И.В. Гмошинский<sup>2</sup>, Р.В. Распопов<sup>2</sup>, В.Ф. Демин<sup>1</sup>,  
В.Ю. Соловьев<sup>3</sup>, П.Г. Кузьмин<sup>4</sup>, Г.А. Шафеев<sup>4</sup>, С.А. Хотимченко<sup>2</sup>**

**ИЗУЧЕНИЕ АБСОРБЦИИ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ  
НЕКОТОРЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВВОДИМЫХ В  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ КРЫС, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
МЕТОДА РАДИОАКТИВНЫХ ИНДИКАТОРОВ**

**Yu.P. Buzulukov<sup>1</sup>, I.V. Gmoshinski<sup>2</sup>, R.V. Raspopov<sup>2</sup>, V.F. Dyomin<sup>1</sup>,  
V.Yu. Solov'yov<sup>3</sup>, P.G. Kuzmin<sup>4</sup>, G.A. Shafeev<sup>4</sup>, S.A. Khotimchenko<sup>2</sup>**

**Studies of Some Inorganic Nanoparticles after Intra-gastric Administration  
to Rats Using Radioactive Tracers**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Целью исследования является изучение токсикокинетики наноматериалов при их пероральном поступлении в организм животного.

**Материал и методы:** Наночастицы (НЧ) TiO<sub>2</sub> метили радионуклидами <sup>46,47</sup>Sc путем облучения быстрыми нейтронами (E<sub>n</sub> > 1,85 МэВ) по реакции (n,p) на циклотроне. Изотопные метки <sup>110m</sup>Ag, <sup>198</sup>Au и <sup>75</sup>Se вводили путем облучения соответствующих НЧ потоком тепловых нейтронов в ядерном реакторе ИР-8. Исследование проведено на 4 группах крыс самцов Вистар со средней массой тела от 200 до 350 г. Водные дисперсии меченных радионуклидами НЧ после ультразвуковой обработки вводили животным однократно, внутрижелудочно через зонд. Показатели всасывания, экскреции и распределения меток по органам и тканям количественно определяли через 24, 48 и 72 ч с помощью гамма-спектрометрической установки с германиевым детектором.

**Результаты:** Для НЧ TiO<sub>2</sub> характерна крайне низкая степень всасывания из ЖКТ (менее 1 %) и почти 100 %-ная экскреция с калом, тогда как меченые НЧ были выявлены в печени и крови животных только в следовых количествах. Небольшие, но надежно детектируемые количества НЧ Ag и Au проникали через стенку кишки и накапливались в органах и тканях, причем наибольший уровень накопления НЧ Ag отмечался в печени, а Au – в почках животных. Получены данные, косвенно свидетельствующие о возможности проникновения НЧ Ag и Au через гематоэнцефалический барьер. Для НЧ Se была характерна весьма высокая степень всасывания в ЖКТ, сопровождаемая, как можно предположить, биотрансформацией с выведением ее продуктов, преимущественно, с мочой. Наибольшие количества Se накапливались в печени и крови крыс.

**Выводы.** 1) Метод радиоактивных индикаторов позволил количественно оценить абсорбцию и биораспределение различных НЧ минеральных веществ в ЖКТ крыс. 2) Выявлены различия в степени абсорбции, распределении по органам и тканям и пути выведения из организма для НЧ TiO<sub>2</sub>, Ag, Au и Se.

**Ключевые слова:** наночастицы, абсорбция, биораспределение, крысы, метод радиоактивных индикаторов

## ABSTRACT

**Purpose:** To study toxic kinetics of nanoparticles (NP) after their oral administration into animals organism.

**Material and methods:** TiO<sub>2</sub> NP were labeled with <sup>46,47</sup>Sc by fast neutrons (E<sub>n</sub> > 1,85 MeV) irradiation from cyclotron source. Isotopic labels of <sup>110m</sup>Ag, <sup>198</sup>Au and <sup>75</sup>Se were introduced in corresponding NP by thermal neutrons irradiation in IR8 nuclear reactor. Experiments were conducted in 4 groups of male Wistar rats with mean body mass from 200 to 350 g. Water dispersions of said NP after sonication were administered to rats in single dose intragastrically. Absorption, excretion and biodistribution of labels were measured 24, 48 and 72 hours after administration with a help of gamma-spectrometer with germanium semiconductor detector.

**Results:** TiO<sub>2</sub> labeled NP had extremely low absorption from the intestine that didn't exceed 1 % of administered dose. Fecal excretion of label was close to 100 %. Said NP could be detected in blood and liver merely in trace amounts and nothing of them was detected in other organs. Unlike this small unless detectable levels of labeled Ag and Au NP penetrated through gut wall and accumulated in organs and tissues highest level of them being noticed in liver and kidney respectively. The data was obtained suggesting Ag and Au NP capability to penetrate through blood-brain barrier. Se NP possessed relatively high gastrointestinal absorption apparently accompanied with metabolism and excretion of its products with urine. Highest amounts of Se from NP accumulated in liver and blood.

**Conclusion:** 1) Method of radioactive tracers allowed quantitative measurement of absorption and biodistribution of different mineral NP in gastrointestinal tract of rat. 2) The differences were revealed in degree of uptake, tissue distribution and ways of excretion for NP of TiO<sub>2</sub>, Ag, Au and Se.

**Key words:** nanoparticles, absorption, biodistribution, rats, radioactive tracers

<sup>1</sup> Курчатовский институт, Москва

<sup>2</sup> НИИ питания РАМН, Москва. E-mail: gmosh@ion.ru.

<sup>3</sup> Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>4</sup> Научный центр волновых исследований, Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

<sup>1</sup> Russian Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Nutrition of RAMS, Moscow, Russia.

E-mail: gmosh@ion.ru.

<sup>3</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Center of Wave Research A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS, Moscow, Russia

## Введение

Наноматериалы и наночастицы (НЧ) искусственного происхождения являются принципиально новым фактором, способным оказывать воздействие на организм человека. В соответствии с «Концепцией токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов», утвержденной постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79, искусственные наноматериалы должны быть отнесены к таким видам материалов и продукции, характеристика потенциального риска которых для здоровья человека и состояния среды обитания во всех случаях является обязательной [1, 2]. В оценке возможных неблагоприятных воздействий НЧ на организм определяющую роль играет установление их способности проникать в органы и ткани организма и накапливаться в них [3, 4]. Существующие в настоящее время методы выявления и идентификации НЧ в биологических тканях не всегда позволяют решить эту задачу вследствие или недостаточной чувствительности, или малой специфичности, или необходимости чрезмерно сложной пробоподготовки [5]. Одним из возможных способов решения данной проблемы является введение в НЧ различных видов меток [5, 6], из которых радиоизотопная (радионуклидная) метка является наиболее удобной по ряду параметров.

Радионуклидная метка не влияет на химические и поверхностные свойства НЧ и не изменяет значимым образом их органотропность. Подготовка биологических образцов к измерению активности радионуклидной метки на гамма-спектрометрическом оборудовании не связана с серьезными методическими трудностями. Высокая чувствительность и селективность современных гамма-спектрометров позволяет использовать в экспериментах очень малые активности радионуклидов, ниже минимально значимой активности (МЗА), а также использовать метод в варианте одновременного введения животному препаратов нескольких видов меченых НЧ, что значительно упрощает и ускоряет проведение эксперимента.

Целью настоящего исследования является изучение всасывания, распределения по органам и тканям и выведения из организма ряда искусственных наноматериалов при их пероральном введении, приоритетных в плане использования в пищевой промышленности и производстве потребительских товаров [7–10], включая НЧ металлических серебра (Ag) и золота (Au), диоксида титана (TiO<sub>2</sub>), а также элементарного селена (Se).

## Материал и методы

В работе использовали следующие препараты НЧ: 1) НЧ Ag в составе препарата «Арговит», производства ООО НПЦ «Вектор-Вита» (Россия), характеристика которого была дана ранее [11]; 2) НЧ TiO<sub>2</sub> (рутильная форма) производства фирмы Sigma-Aldrich (США-Германия), охарактеризованные в работе [12]; 3) НЧ Au сферической формы и среднего размера 8 нм, полученные в ИНБИ им. А.Н.Баха РАН<sup>1</sup> по методике [13] в присутствии цитрата натрия; 4) НЧ Se, полученные при помощи абляции массивной мишени из химически чистого элементарного (красного) Se в деионизованной воде без добавления поверхностно-активных веществ [14], средним размером 65 нм по данным электронной микроскопии [15].

Введение радиоизотопной метки в НЧ Ag, Au и Se осуществляли путем облучения потоком тепловых нейтронов ( $0,005 \text{ эВ} < E_n < 0,4 \text{ эВ}$ ) в вертикальном экспериментальном канале ВЭК-9 ядерного реактора ИР-8. В качестве метки для НЧ TiO<sub>2</sub> применяли атомы изотопов <sup>46</sup>Sc и <sup>47</sup>Sc, образующиеся из природных изотопов <sup>46</sup>Ti и <sup>47</sup>Ti при их облучении быстрыми нейтронами ( $E_n > 1,85 \text{ МэВ}$ ) по реакции (n,p). Быстрые нейтроны получали при облучении толстой мишени из <sup>9</sup>Be протонами ( $E_n = 14 \pm 3 \text{ МэВ}$ ), ускоряемыми на циклотроне НИЦ «Курчатовский институт». Перед облучением водные дисперсии НЧ Ag, Au и Se запаивали в ампулы из кварца чистоты 99,99 %. Исходная водная дисперсия НЧ Au имела высокое содержание ионов натрия (Na) с большим сечением реакции активации тепловыми нейтронами, что могло вызывать при их облучении мощный «паразитный» фон гамма-излучения. В целях удаления Na препарат НЧ Au перед активацией диализовали 16 часов через целлюлозную мембрану с размером пор около 1 нм против  $1 \cdot 10^{-2} \text{ М}$  лимонной кислоты.

НЧ TiO<sub>2</sub> подвергали нейтронной активации в виде сухого порошка, содержащегося в полиэтиленовой герметичной пробирке. Препарат НЧ TiO<sub>2</sub> после облучения на циклотроне мог быть использован практически сразу, в отличие от препаратов, облученных на ядерном реакторе. Последние выдерживали 2–3 суток в хранилище для уменьшения фона гамма-излучения короткоживущих изотопов алюминия и кремния, присутствующих в материалах контейнера и ампул. На следующем этапе контейнер и ампулы вскрывали, разводили содержимое в 10–12 мл дистиллированной воды, обрабатывали ультразвуком для диспергирования НЧ, а также измеряли общую и спектральную активность. Ядерно-физические свой-

<sup>1</sup> Авторы благодарят сотрудников Института биохимии РАН им. А.Н. Баха профессора Б.Б. Дзантиева и к.х.н. А.В. Жердева за предоставленный препарат НЧ Au.

Таблица 1

**Характеристики исходных и активированных изотопов Ag, Au, Se и Ti, участвующих в реакции нейтронного захвата и измерении активности [28], и полученных радиопрепаратов НЧ**

Нано-материал	Материал мишени				Радиоактивный изотоп						Активность меченых НЧ на момент введения		Масса НЧ, мг/кг массы тела
	Нуклид	Содержание в природной смеси, %	Атомная масса г/моль	$\sigma$ , $10^{-24}$ см <sup>2</sup>	Изотоп	$T_{1/2}$ , сут	$\lambda$ , сут <sup>-1</sup>	Вид излучения	$E_\gamma$ , МэВ	$n_\gamma$ , распад <sup>-1</sup>	Общая, кБк	Удельная, кБк/мг	
НЧ Ag	<sup>109</sup> Ag	48,2	108,905	4,4	<sup>110m</sup> Ag	249,8	0,00277	$\beta^-$ , $\gamma$	<b>0,66;</b> 0,88	<b>0,95;</b> 0,73	15,0	66,7	0,81
НЧ Se	<sup>74</sup> Se	0,89	78,96	48	<sup>75</sup> Se	119,8	0,00579	X, $\gamma^*$	<b>0,2647;</b> 0,1360	<b>0,594;</b> 0,606	15,05	1,2×10 <sup>2</sup>	0,35
НЧ TiO <sub>2</sub>	<sup>46</sup> Ti	8,25	45,95	0,01	<sup>46</sup> Sc	83,8	0,00827	$\beta^-$ , $\gamma$	<b>1,121;</b> 0,8892	<b>1,0;</b> 1,0	1,72	0,022	394
	<sup>47</sup> Ti	7,44	46,95	0,01	<sup>47</sup> Sc	3,35	0,207	$\beta^-$ , $\gamma$	<b>159,4;</b> <b>983,5</b>	<b>0,68;</b> <b>1,0</b>	24,44	0,32	
НЧ Au	<sup>197</sup> Au	100	196,97	98,7	<sup>198</sup> Au	2,7	0,257	$\beta^-$ , $\gamma$	<b>0,4118</b>	<b>0,955;</b>	24,92	4,5×10 <sup>3</sup>	0,015

**Примечание:**

Обозначения:  $\sigma$  – сечение захвата нейтрона,  $T_{1/2}$  – период полураспада ядра изотопа,  $n_\gamma$  – квантовый выход (число фотонов) на распад,  $E_\gamma$  – энергия  $\gamma$ -излучения изотопа,  $M$  – молярная масса изотопа,  $\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$  – постоянная распада.

Жирным шрифтом выделены гамма-линии, которые выбраны для определения активности исследуемого образца.

\* – радиоактивный распад путем захвата орбитального электрона

ства радиоизотопных меток, примененных в исследовании, и полученных радиопрепаратов НЧ суммированы в табл. 1.

Биологический эксперимент проведен на взрослых крысах самцах линии Вистар массой тела 250–380 г. Животные были разделены на три группы общей численностью по 12 особей. В период, предшествующий исследованию, и на протяжении периода тестирования крысы получали стандартный полусинтетический рацион [16] и питьевую воду в режиме неограниченного доступа.

Радиопрепараты НЧ вводили крысам однократно внутривентрикулярно через зонд. Животные первой группы получали НЧ TiO<sub>2</sub>, второй – НЧ Ag, третьей – смесь НЧ Au и Se. Общая и удельная активность, а также массы вводимых препаратов НЧ приведены в табл. 1. Немедленно после введения меченых НЧ животных помещали в обменные клетки. Сбор кала и мочи осуществляли на 1, 2 и 3-е сутки после введения препаратов. Животные каждой группы были разделены на три подгруппы численностью по 4 крысы. Животных первой подгруппы обескровливали из нижней полой вены под глубокой эфирной анестезией через 24 ч после введения препаратов; второй подгруппы – через 48 ч, третьей подгруппы – через 72 ч. Отбор проб биоматериала осуществляли в соответствии с утвержденной методикой [17]. Перечень материалов для исследования включал цельную кровь, печень, селезенку, поджелудочную железу, гонады, почки, легкие, сердце, головной мозг, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), остающийся костно-мышечный каркас с шерстью и кожным покровом (далее – каркас). Отобранные пробы хранили до анализа в

контейнерах из особо чистого полиэтилена при температуре –20 °С.

Активность исследуемых образцов измеряли на гамма-спектрометре производства фирмы Canberra (США) в составе: германиевого полупроводникового детектора GC4018, анализатора DSA-1000, программного обеспечения Genie-2000 – Genie S501, Genie S502. Регистрацию активности проводили в выбранных энергетических диапазонах согласно данным табл. 1. После измерения скорости счета гамма-квантов ее пересчитывали в величины абсолютной активности образца в Бк, внося поправочные коэффициенты в соответствии с геометрией источника (биологического образца). Для всех радионуклидов в величину измеренной активности дополнительно вносили поправку на радиоактивный распад, приводя все величины к значениям на момент введения меченых НЧ животному ( $t = 0$ ) в соответствии с общеизвестной методикой [18]. Дополнительную поправку в измеренную величину активности отобранной массы крови и каркаса вносили с учетом неполноты обескровливания животного, считая фактическую массу крови равной 6,0 % от массы тела [19].

Статистическую обработку результатов измерений проводили с использованием пакета программ SPSS 11.5.

### Результаты и обсуждение

**Наночастицы диоксида титана, меченные <sup>46,47</sup>Sc.** Наличие двух радионуклидных меток <sup>46</sup>Sc и <sup>47</sup>Sc, возникающих при нейтронном облучении порошка НЧ TiO<sub>2</sub>, дает заметные преимущества в случае анализа биологических образцов, отличающихся по своей ак-

тивности на несколько порядков (что имеет место при характерном для данного вида НЧ низком всасывании в ЖКТ, см. ниже). Одновременная регистрация активности обоих изотопов не представляла трудностей, и высокоактивный, но быстро распадающийся ( $T_{1/2} = 3,4$  суток) изотоп  $^{47}\text{Sc}$  использовали в первые после введения в организм меченых НЧ дни для измерения образцов с малым содержанием НЧ, в то время как менее активный, но долгоживущий изотоп  $^{46}\text{Sc}$  позволял проводить измерения образцов (кала, ЖКТ и каркаса) с большим содержанием НЧ в течение длительного времени (вплоть до нескольких месяцев) без заметного влияния на точность и чувствительность метода. Максимальная чувствительность применяемого метода при анализе распределения НЧ по органам и тканям была получена с использованием метки  $^{47}\text{Sc}$  и составила для полученного препарата меченых НЧ около 0,8 мкг в одном препарате. Баланс определения радиоактивности метки составил в среднем  $(108 \pm 5) \%$ , что находится в пределах точности используемого метода для данного изотопа. Как следует из данных, представленных в табл. 2, подавляющая часть метки НЧ  $\text{TiO}_2$  в первые сутки после введения локализована в ЖКТ, а далее практически полностью экскретируется с калом. Степень экскреции метки по истечении трех суток составила 99,9 %. Небольшие (менее 0,06 %) количества метки, зарегистрированные в каркасе, могли быть следствием загрязнения калом кожи вокруг анального отверстия. По истечении первых суток очень малые (порядка 0,002 %) количества радиоактивности изотопа  $^{47}\text{Sc}$  были зарегистрированы в печени и крови животных, что означает содержание НЧ  $\text{TiO}_2$  в этих биосубстратах порядка 0,8 мкг. В селезенке, поджелудочной железе, гонадах, почках, легких, сердце, головном мозге, а также в моче активность меченых НЧ  $\text{TiO}_2$  не была выявлена, т.е. содержание НЧ в этих биосубстратах менее 0,001 %.

Полученные результаты свидетельствуют, что для НЧ  $\text{TiO}_2$  характерна очень низкая степень проникно-

Таблица 2

**Среднее содержание в % от внутрижелудочно введенной массы  $^{46,47}\text{Sc}$ -меченных НЧ  $\text{TiO}_2$  в биосубстратах крыс,  $M \pm m$**

Анализируемый орган/ткань/биосубстрат	Время после введения, ч		
	24	48	72
ЖКТ	$79,2 \pm 10,4$	$1,68 \pm 0,24$	$0,125 \pm 0,063$
Каркас	$0,055 \pm 0,016$	$0,040 \pm 0,016$	$0,020 \pm 0,004$
Печень	$< 2 \times 10^{-3}$	не обнаружено	не обнаружено
Кровь	$< 2 \times 10^{-3}$	не обнаружено	не обнаружено
Кал	$20,7 \pm 10,4$	$98,30 \pm 0,23$	$99,90 \pm 0,06$

вения через стенку тонкой кишки. Ранее проведенные исследования [8] позволили выявить в печени крыс незначительные количества (порядка 4 мкг на весь орган) НЧ  $\text{TiO}_2$  в рутильной форме после ежедневного введения этого наноматериала в высоких дозах на протяжении месяца, что не противоречит результату, полученному в настоящей работе.

**Наночастицы серебра, меченные  $^{110m}\text{Ag}$ .** Как следует из данных измерения радионуклидной метки  $^{110m}\text{Ag}$  в биосубстратах у крыс, которым вводили препарат меченых НЧ серебра, более 98 % активности локализуется в ЖКТ и далее выводится с калом. Всасывание НЧ из ЖКТ у всех животных на протяжении эксперимента не превышает в совокупности 2 % от введенной массы НЧ. Тем не менее, благодаря очень высокой удельной активности препарата  $^{110m}\text{Ag}$ -НЧ, методом гамма-спектрометрического анализа представилось возможным также оценить распределение НЧ по органам и тканям. Как следует из данных, представленных в табл. 3, основным органом, накапливающим НЧ Ag, оказывается печень, величина активности в которой близка по порядку величины к суммарному содержанию метки во всех остальных органах и тканях.

Далее в порядке убывания активности  $^{110m}\text{Ag}$  следуют периферическая кровь, селезенка и гонады. Накопление метки в сердце не превышает 3–6 % от ее содержания в крови и может быть связано с ее остаточными количествами, остающимися в коронарных сосудах по условиям проведения эксперимента. Общее содержание  $^{110m}\text{Ag}$ -НЧ в почках, легких и поджелудочной железе также оказывается незначитель-

Таблица 3

**Среднее содержание в % от внутрижелудочно введенной массы  $^{110m}\text{Ag}$ -меченных НЧ серебра в биосубстратах крыс,  $M \pm m$**

Анализируемый орган/ткань/биосубстрат	Время после введения, ч		
	24	48	72
ЖКТ+кал (в сумме)	$> 98$	$> 98$	$> 99$
Каркас	$0,36 \pm 0,17$	$< 0,6$	$0,23 \pm 0,09$
Печень	$0,60 \pm 0,18$	$0,78 \pm 0,26$	$0,18 \pm 0,10$
Почки	$0,014 \pm 0,002$	$0,029 \pm 0,008$	$0,007 \pm 0,003$
Кровь	$0,126 \pm 0,051$	$0,203 \pm 0,046$	$0,052 \pm 0,022$
Лёгкие	$0,0094 \pm 0,0026$	$0,0160 \pm 0,0025$	$0,0062 \pm 0,0026$
Сердце	$0,0042 \pm 0,0016$	$0,0060 \pm 0,0015$	$0,0032 \pm 0,0007$
Поджелудочная железа	$0,0079 \pm 0,0015$	$0,0120 \pm 0,0052$	$0,0039 \pm 0,0013$
Селезенка	$0,054 \pm 0,020$	$0,059 \pm 0,029$	$0,010 \pm 0,004$
Гонады	$0,016 \pm 0,003$	$0,033 \pm 0,007$	$0,010 \pm 0,004$
Головной мозг	$0,0029 \pm 0,0010$	$0,0123 \pm 0,0023$	$0,0053 \pm 0,0017$
Моча	$0,012 \pm 0,002$	$0,032 \pm 0,009$	$0,048 \pm 0,037$

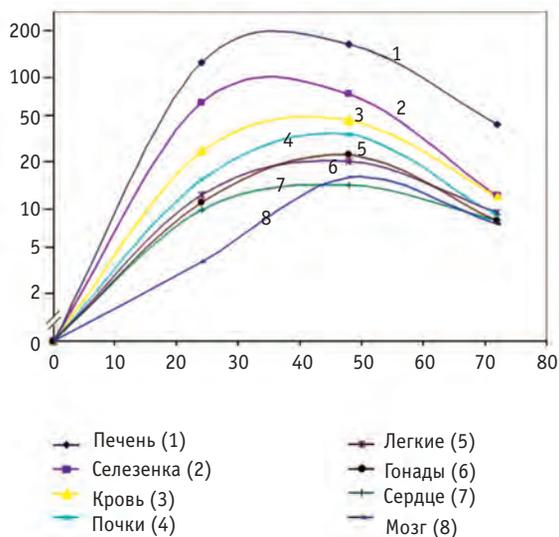


Рис. 1. Изменение концентрации наночастиц серебра, меченных радиоизотопом  $^{110m}\text{Ag}$  в органах и тканях крысы в зависимости от времени после внутривенного зондового введения. Ось абсцисс — время (часы), ось ординат — концентрация наночастиц, пг/г ткани

ным. Следует отметить, что в случае выражения полученных данных не в единицах общего содержания НЧ в органах, а через их удельное содержание в образце (рис. 1), видно, что наибольшая (после печени) концентрация НЧ достигается в селезенке.

Обращает на себя внимание низкий уровень накопления НЧ в головном мозге, что также отчасти могло бы быть объяснено НЧ, задерживающимися в кровеносных сосудах мозга. Однако, как следует из рис. 1, максимум концентрации  $^{110m}\text{Ag}$ -НЧ в мозге (достигаемый примерно при 48 ч после введения) не совпадает по времени с максимумом для крови, наблюдаемым в интервале 24–48 ч. Это может означать, что, по-видимому, имеет место проникновение некоторых количеств НЧ серебра через гематоэнцефалический барьер, однако для их точной количественной оценки необходимы дополнительные исследования.

**Наночастицы золота, меченные  $^{198}\text{Au}$ .** Результаты оценки абсорбции и распределения по органам и тканям НЧ Au, меченных  $^{198}\text{Au}$ , представленные в табл. 4, показывают, что, так же, как и НЧ Ag и  $\text{TiO}_2$ , данные НЧ характеризуются очень низким всасыванием при внутривенном введении. Суммарное содержание метки в кале и ЖКТ через 24 и 48 ч после введения превосходит 95 %, а через 72 ч в пределах ошибки гамма-спектрометрического анализа не отличается от 100 %, т.е. подавляющая часть НЧ Au экскретируется с калом. Экскреция с мочой оказывается крайне незначительной, составляя в первые сут-

Таблица 4

**Среднее содержание в % от внутрижелудочно введенной массы  $^{198}\text{Au}$ -меченных НЧ золота в биосубстратах крыс,  $M \pm m$**

Анализируемый орган/ткань/биосубстрат	Время после введения, ч		
	24	48	72
ЖКТ	$64,2 \pm 6,8$	$5,93 \pm 3,42$	$0,199 \pm 0,064$
Кал	$31,1 \pm 11,0$	$89,1 \pm 8,1$	$100 \pm 3$
Каркас	$0,145 \pm 0,061$	$0,0078 \pm 0,0068$	$0,0054 \pm 0,0045$
Печень	$0,018 \pm 0,003$	$0,045 \pm 0,036$	$0,0039 \pm 0,0013$
Почки	$0,166 \pm 0,029$	$0,114 \pm 0,091$	$0,069 \pm 0,014$
Кровь	$0,037 \pm 0,003$	$0,035 \pm 0,018$	$0,0042 \pm 0,0021$
Лёгкие	$0,0073 \pm 0,0012$	$0,0040 \pm 0,0031$	$0,0052 \pm 0,0029$
Сердце	$0,0023 \pm 0,0006$	$0,0027 \pm 0,0012$	$0,0016 \pm 0,0007$
Поджелудочная железа	$0,0033 \pm 0,0011$	$0,0018 \pm 0,0012$	$0,0017 \pm 0,0014$
Селезенка	$0,0095 \pm 0,0024$	$0,0088 \pm 0,0070$	$0,0090 \pm 0,0061$
Гонады	$0,0086 \pm 0,0028$	$0,0042 \pm 0,0031$	$0,0028 \pm 0,0012$
Головной мозг	$0,00038 \pm 0,00017$	$0,00070 \pm 0,00026$	$0,00025 \pm 0,00012$
Моча	$0,012 \pm 0,002$	—*	—*

**Примечание:**

\* Измерения не проведены

ки менее 0,02 % от введенного количества. Вместе с тем, биокинетика и органотропность НЧ Au во многом отличает их от НЧ Ag, несмотря на то, что оба этих элемента относятся к металлам, являющимся химически инертными при физиологических условиях. Органом, в котором зарегистрировано наибольшее накопление НЧ Au, являются почки. Далее, в порядке уменьшения активности метки, следуют кровь, печень и селезенка. Накопление метки во всех остальных органах крайне невелико по абсолютной величине и не превышает  $10^{-2}$  % от введенного количества. Остаточные количества меченых НЧ Au в каркасе оказываются, по-видимому, существенно меньшими, чем в случае НЧ Ag.

Обращает на себя внимание тот факт, что для весьма незначительных количеств НЧ Au, выявляемых в поджелудочной железе, легких и гонадах, характерна определенная «консервация», т.е. их количества в данных органах через 72 ч не проявляют в пределах погрешности тенденции к снижению, в сравнении с 48 часами. Как следует из данных рис. 2, на котором представлены кривые изменения со временем удельного содержания НЧ Au в расчете на единицу массы органа, наиболее высокая концентрация этих НЧ отмечается в почках, превосходя на порядок величины следующий по этому показателю орган — селезенку. В головном мозге через 24 ч после введения общее количество и концентрация НЧ оказываются на порядок величины меньшими, чем в крови. Это не позволяет исключить, что на ранних сроках экспери-

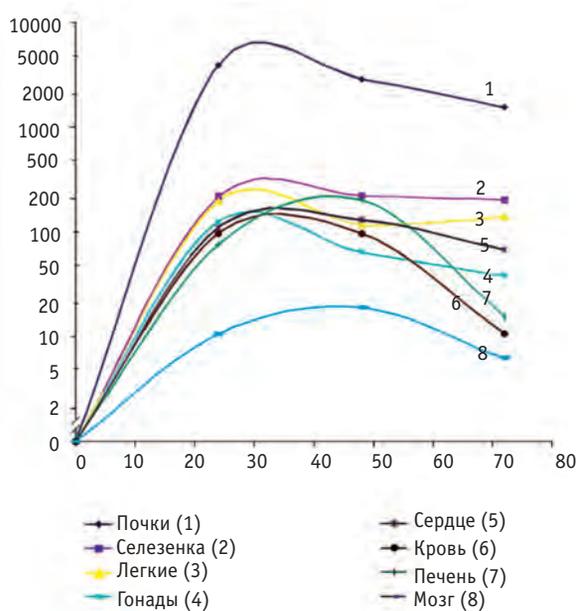


Рис. 2. Изменение концентрации наночастиц золота, меченных радиоизотопом  $^{198}\text{Au}$  в органах и тканях крыс в зависимости от времени после внутривенного зондового введения. Ось абсцисс — время (часы), ось ординат — концентрация наночастиц, пг/г ткани

мента вся или почти вся метка  $^{198}\text{Au}$ , фиксируемая в области головного мозга, в действительности может быть обусловлена НЧ, содержащимися в просвете кровеносных сосудов этого органа. Однако через 72 ч концентрации НЧ в крови и мозге различаются уже менее чем в 2 раза и, к тому же, как и в случае НЧ Ag, наибольший уровень НЧ Au в мозгу наблюдается на более позднем (48 ч) сроке, чем в крови (между 24 и 48 ч). Ввиду этого можно предположить, что некоторая небольшая часть НЧ Au способна к проникновению через гематоэнцефалический барьер, однако количественно оценить степень проникновения на основании полученных в настоящем эксперименте данных не представилось возможным.

Причины выявленных существенных различий в органотропности НЧ серебра и золота недостаточно ясны. В вводимом животным препарате НЧ на их поверхности имеется непрочный связанный адсорбционный слой молекул стабилизаторов (поливинилпирролидона и лимонной кислоты, соответственно), который, в ходе поступления НЧ во внутреннюю среду организма, по-видимому, замещается на оболочку («корону») из собственных белков животного [21, 22]. Можно предположить, что способность НЧ серебра и золота связывать различные белки плазмы крови оказывается различной, что, в свою очередь, определяет различную степень их удержания клеточными рецепторами таких органов, как печень и почки. Данное предположение, однако, нуждается в отдельной экспериментальной проверке.

Таблица 5

**Среднее содержание в % от внутрижелудочно введенной массы активности  $^{75}\text{Se}$  в биосубстратах крыс,  $M \pm m$**

Анализируемый орган/ткань/биосубстрат	Время после введения, ч		
	24	48	72
ЖКТ	$31,6 \pm 3,8$	$5,20 \pm 1,71$	$1,23 \pm 0,38$
Кал	$4,78 \pm 1,71$	$33,5 \pm 3,3$	$36,7 \pm 1,7$
Каркас	$5,20 \pm 0,68$	$4,30 \pm 0,43$	$4,24 \pm 1,15$
Печень	$3,34 \pm 0,17$	$2,55 \pm 0,32$	$2,61 \pm 0,25$
Почки	$1,50 \pm 0,08$	$1,31 \pm 0,15$	$1,21 \pm 0,13$
Кровь	$4,11 \pm 0,17$	$3,24 \pm 0,39$	$3,71 \pm 0,47$
Лёгкие	$0,211 \pm 0,013$	$0,206 \pm 0,015$	$0,187 \pm 0,015$
Сердце	$0,093 \pm 0,008$	$0,077 \pm 0,008$	$0,063 \pm 0,022$
Поджелудочная железа	$0,106 \pm 0,012$	$0,059 \pm 0,010$	$0,088 \pm 0,003$
Селезенка	$0,272 \pm 0,044$	$0,220 \pm 0,029$	$0,222 \pm 0,025$
Гонады	$0,275 \pm 0,030$	$0,268 \pm 0,013$	$0,293 \pm 0,017$
Головной мозг	$0,035 \pm 0,003$	$0,050 \pm 0,015$	$0,032 \pm 0,001$
Моча	$50,7 \pm 3,0$	$54,8 \pm 2,0$	$57,1 \pm 2,3$

**Наночастицы селена, меченные  $^{75}\text{Se}$ .** Как следует из данных, представленных в табл. 5 и на рис. 3, НЧ Se, меченные  $^{75}\text{Se}$ , по своему распределению после внутривенного введения крысам существенно отличаются от остальных изученных НЧ. Обращает на себя внимание высокая степень всасывания НЧ Se, составляющая уже в первые сутки после введения около 64 %. В дальнейшем около 40 % всего введенного в составе НЧ Se экскретируется с калом и около 55 % — с мочой. Органами, аккумулирующими наибольшие количества Se из НЧ, оказываются кровь и печень, а наибольшая концентрация метки  $^{75}\text{Se}$  зарегистрирована в почках. Значительное количество метки (4–5 %) выявлено также в каркасе. Во всех изученных биосубстратах, за исключением головного мозга, максимум концентрации метки достигается между 24 и 48 ч после введения, а далее, к 72 часам опыта происходит определенная «консервация» содержания экзогенного меченого Se или даже, как это имеет место для крови, гонад и поджелудочной железы (табл. 5), новое возрастание ее количества. Содержание метки  $^{75}\text{Se}$  в мозге является наименьшим среди всех органов и не превышает 1–2 % от содержания в крови. При этом степень снижения удельной активности  $^{75}\text{Se}$  в мозге к 72 ч после введения оказывается наиболее заметной. Это может означать фиксацию активности метки в остаточной крови капилляров головного мозга и отсутствие доказательств преодоления гематоэнцефалического барьера НЧ или продуктами их биотрансформации в значимых количествах.

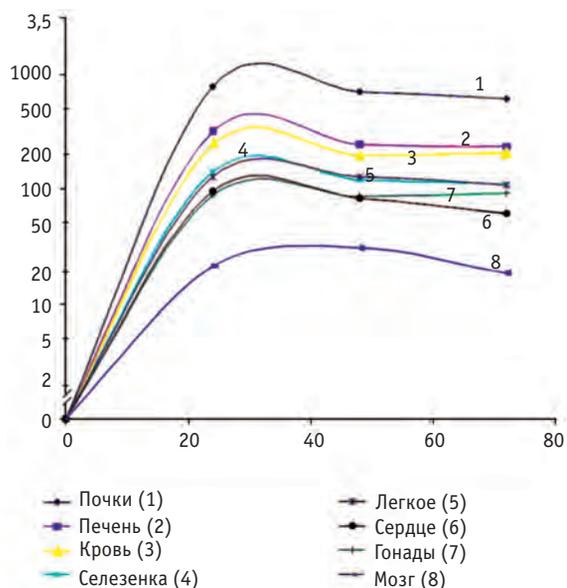


Рис. 3. Изменение концентрации наночастиц, меченных радиоизотопом  $^{75}\text{Se}$  и возможных продуктов их метаболизма в органах и тканях крыс в зависимости от времени после внутрижелудочного зондового введения. Ось абсцисс — время (часы), ось ординат — концентрация наночастиц, нг/г ткани

В совокупности приведенные результаты позволяют предположить, что, в отличие от НЧ Ag и Au, проникающие во внутреннюю среду организма НЧ Se подвергаются в значительной степени биотрансформации и метаболизму, и содержащийся в них Se включается в обменные процессы. Наибольшая его часть экскретируется с мочой, и лишь незначительное количество депонируется в печени и почках. Данный факт не должен вызывать удивления, поскольку эксперимент был проведен на животных, нормально обеспеченных Se, у которых большинство возможных сайтов включения этого элемента в тканевые белки насыщено Se, поступившим с рационом. Известно, что у эукариот процесс ко-трансляционного включения Se в белки в форме селеноцистеина резко интенсифицируется при селеновой недостаточности и, напротив, тормозится при адекватной обеспеченности или избытке Se [23–25]. Основная часть не включившегося в биосинтетические процессы Se метилируется и экскретируется с мочой [24, 25], что, по-видимому, и наблюдалось в данном случае. Однако, для установления, в какой молекулярной форме представлен  $^{75}\text{Se}$  в моче, необходимы дополнительные исследования, которые не были предусмотрены программой настоящего эксперимента.

Остается также открытым вопрос о путях ассимиляции НЧ Se в организме. Ранее в работе [15] было показано, что Se в составе НЧ биодоступен для крыс. Однако НЧ элементарного Se не способны, по-видимому, переходить в растворимую форму как под воз-

действием минеральных секретов ЖКТ (соляная кислота, бикарбонат), так и пищеварительных гидролаз. Это подразумевает возможность всасывания в неизменном виде НЧ Se, которое протекает, как следует из представленных данных, в значительно большей степени, чем НЧ металлов, возможно, благодаря сравнительно большей липофильности элементарного Se. Вопрос о механизме этого всасывания требует, тем не менее, отдельного исследования. Поступившие во внутреннюю среду организма НЧ Se, как можно предположить, подвергаются метаболизму при участии внутриклеточных ферментов [23, 26]. Образующиеся растворимые соединения селена (гидроселенид-ион и его производные) включаются в синтез селенопротеинов и депонируются [23], либо экскретируются с мочой.

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования с использованием метода радиоактивных индикаторов выявили несколько вариантов транспорта искусственных НЧ неорганических веществ при их поступлении в ЖКТ. Для НЧ  $\text{TiO}_2$  характерна, по-видимому, крайне низкая степень всасывания из ЖКТ и почти 100 %-ная экскреция с калом. В отличие от этого, небольшие, но надежно детектируемые количества НЧ Ag и Au проникают через стенку кишки и накапливаются в органах и тканях, причем профили органотропности для этих двух видов НЧ существенно различаются. Наконец, для НЧ Se характерна весьма высокая степень всасывания, сопровождаемая, как можно предположить, биотрансформацией, а также выведением с мочой.

По этому последнему показателю НЧ селена отличаются от другого вида биотрансформируемых НЧ — оксида цинка, биокинетические характеристики которого были охарактеризованы ранее [27]. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших исследований в области абсорбции, биораспределения, биотрансформации и выведения искусственных НЧ, в частности, для выяснения причин различной органотропности НЧ золота и серебра и предполагаемых механизмов ассимиляции НЧ элементарного селена.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (ФЦП «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008–2011 гг.», государственный контракт № 16.648.12.3001).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Онищенко Г.Г., Арчаков А.И., Бессонов В.В. и соавт. Методические подходы к оценке безопасности наноматериалов. // Гигиена и санитария, 2007, № 6, С. 3–10.

2. Тутельян В.А., Хотимченко С.А., Гмошинский И.В. и соавт. Комплексная медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов: информационно-аналитическая и экспериментальная составляющие. // Здоровье населения и среда обитания (ЗНиСО), 2011, № 5 (218), С. 15–18.
3. Balbus J.M., Maynard A.D., Colvin V.L. et al. Meeting report: hazard assessment for nanoparticles – report from an interdisciplinary workshop. // Environmental Health Perspectives, 2007, **115**, No. 11, P. 1654–1659.
4. Oberdörster G., Maynard A., Donaldson K. et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. // Part. and Fibre Toxicol., 2005, **2**, No. 1, P. 8–43.
5. Tiede K., Boxall A.B., Tear S.P. et al. Detection and characterization of engineered nanoparticles in food and the environment. // Food Add. Contam., 2008, **25**, No. 7, P. 795–821.
6. Hassellöv M., Readman J.W., Ranville J.F., Tiede K. Nanoparticle analysis and characterization methodologies in environmental risk assessment of engineered nanoparticles. // Ecotoxicology, 2008, **17**, No. 5, P. 344–361.
7. Верников В.М., Арианова Е.А., Гмошинский И.В. и соавт. Нанотехнологии в пищевых производствах: перспективы и проблемы. // Вопросы питания, 2009, **78**, № 2, С. 4–17.
8. Верников В.М., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Наночастицы серебра в природе, промышленности, упаковочных материалах, предназначенных для пищевых продуктов: характеристика возможных рисков. // Вопросы питания, 2009, **78**, № 6, С. 13–20.
9. Невзорова В.В., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Проблемы оценки безопасности наноматериалов, применяемых в упаковке пищевых продуктов. // Вопросы питания, 2009, **78**, № 4, С. 54–60.
10. OECD. Manufactured nanomaterials: work programme 2006-2008. OECD environment, health and safety publications series on the safety of manufactured nanomaterials. – OECD, 2008, No. 4, 17 pp.
11. Шумакова А.А., Смирнова В.В., Тананова О.Н. и соавт. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц серебра, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс. // Вопросы питания, 2011, **80**, № 6, С. 9–18.
12. Распопов Р.В., Верников В.М., Шумакова А.А. и соавт. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц диоксида титана, вводимых в виде дисперсии в желудочно-кишечный тракт крыс. Сообщение 1. Интегральные, биохимические и гематологические показатели, степень всасывания макромолекул в тонкой кишке, повреждение ДНК. // Вопросы питания, 2010, **79**, № 4, С. 21–30.
13. Frens G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in mono-disperse gold suspensions. // Nat. Phys. Sci., 1973, **241**, P. 20–22.
14. Shafeyev G.A. Nanoparticles: New Research. – New York: Nova Science Publishers, Inc., 2008, P. 1–37.
15. Распопов Р.В., Арианова Е.А., Трушина Э.Н. и соавт. Характеристика биодоступности наночастиц нульвалентного селена у крыс. // Вопросы питания, 2011, **80**, № 4, С. 36–41.
16. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов. Методические указания МУ 1.2.2520-09 – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009, 36 с.
17. Порядок отбора проб для выявления и идентификации наноматериалов в лабораторных животных. Методические указания. МУ 1.2. 2741-10 – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010, 22 с.
18. Кузнецов Р.А. Активационный анализ. – М.: Атомиздат, 1974, 343 с.
19. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте. – Киев: Медгиз УССР, 1962, 180 с.
20. Онищенко Г.Е., Ерохина М.В., Абрамчук С.С. и соавт. Влияние наночастиц диоксида титана на состояние слизистой оболочки тонкой кишки крыс. // Бюлл. эксперим. биол. мед., 2012, № 3 (в печати).
21. Casals E., Pfaller T., Duschl A. et al. Hardening of the nanoparticle-protein corona in metal (Au, Ag) and oxide (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, CoO, and CeO<sub>2</sub>) nanoparticles. // Small., 2011, **7**, No. 24, P. 3479–3486.
22. Dobrovol'skaia M.A., Aggarwal P., Hall J.B. et al. Pre-clinical studies to understand nanoparticle interaction with the immune system and its potential effects on nanoparticle biodistribution. // Mol. Pharm., 2008, **5**, No. 4, P. 487–495.
23. Sunde R.A. Molecular biology of selenoproteins. // Annu. Rev. Nutr., 1990, **10**, P. 451–474.
24. Тутельян В.А., Князев В.А., Хотимченко С.А. и соавт. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. – М.: Изд-во РАМН, 2002, 260 с.
25. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности. // Сборник научных трудов “Экология моря”. – Севастополь: Национальная академия наук Украины, 2000, **54**, С. 5–19.
26. Deagen J.T., Butler J.A., Beilstein M.A., Whanger P.D. Effects of dietary selenite, selenocysteine and selenomethionine on selenocysteine lyase and glutathione peroxidase activities and on selenium levels in rat tissues. // J. Nutr., 1987, **117**, No. 1, P. 91–98.
27. Распопов Р.В., Бузудуков Ю.П., Марченков Н.С. и соавт. Биодоступность наночастиц оксида цинка. Изучение методом радиоактивных индикаторов. // Вопросы питания, 2010, **79**, № 6, С. 14–18.
28. База ядерных данных МАГАТЭ: www.iaea.org/OurWork/Nuclear Data Service.

Поступила: 19.03.2012

Принята к печати: 16.04.2012

**Н.Б. Шагина<sup>1</sup>, В.Ю. Голиков<sup>2</sup>, М.О. Дегтева<sup>1</sup>, М.И. Воробьева<sup>1</sup>,  
Л.Р. Анспо<sup>3</sup>, Б.А. Напье<sup>4</sup>**

## **РЕКОНСТРУКЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЗ МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ДЛЯ КОГОРТЫ РЕКИ ТЕЧИ**

**N.B. Shagina<sup>1</sup>, V.Yu. Golikov<sup>2</sup>, M.O. Degteva<sup>1</sup>, M.I. Vorobiova<sup>1</sup>,  
L.R. Anspaugh<sup>3</sup>, B.A. Napier<sup>4</sup>**

## **Reconstruction of Individual Doses due to Medical Exposures for Members of the Techa River Cohort**

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Общее описание методологии реконструкции доз медицинского облучения для лиц из когорты реки Течи (КРТ), которые подвергались медицинскому диагностическому облучению в клинике Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ) в 1952–2005 гг. Расчет доз медицинского облучения для людей из КРТ, обследованных рентгенологическими методами, и сопоставление с дозами облучения за счет радиоактивного загрязнения окружающей среды.

**Материал и методы:** Для реконструкции доз медицинского облучения разработан алгоритм, который базируется на данных о параметрах проведения рентгенологических процедур для каждого пациента клиники УНПЦ РМ и расчетных значениях поглощенной дозы в 12 органах антропоморфного гетерогенного фантома, имитирующего телосложение взрослого человека. Данные об индивидуальных процедурах сведены в компьютерный регистр рентгенодиагностических процедур, который был создан на основе записей из архивных книг первичной регистрации с 1956 года и выписок из историй болезни пациентов с 1952 г. Поглощенные дозы в 12 органах для стандартных рентгенологических процедур рассчитаны с учетом параметров рентгеновских аппаратов, используемых в клинике УНПЦ РМ. Значения параметров оценивали на основе литературных данных для аппаратов, которые использовались в клинике до 1989 г., а для аппарата, используемого в период 1989–2005 гг., параметры были взяты из инструкций, имеющихся в клинике. Поглощенные дозы для стандартных процедур рассчитывали с помощью программы EDEREX. Для реализации алгоритма расчета накопленных индивидуальных доз медицинского облучения использовали программу MEDS.

**Результаты:** В настоящее время регистр рентгенодиагностических процедур содержит записи рентгенологических обследований более чем 9500 человек, в том числе 6415 человек из КРТ. Статистический анализ данных регистра показал, что чаще всего в клинике проводились рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки и рентгеноскопия легких и желудка. Средние значения накопленных к 2005 г. поглощенных доз, рассчитанных в 12 органах, изменялись от 4 мГр для гонад до 40 мГр для костных поверхностей. Максимальные значения индивидуальных органических доз медицинского облучения достигали 500–650 мГр и в некоторых случаях превышали дозы облучения от загрязнения реки Течи.

**Выводы:** Впервые были рассчитаны и проанализированы уровни медицинского облучения для лиц из когорты реки Течи. Результаты расчета доз медицинского облучения используются при анализе радиационного риска в КРТ для учета этого источника дополнительного облучения.

**Ключевые слова:** медицинское облучение, реконструкция доз, когорта реки Течи

### ABSTRACT

**Purpose:** To describe a methodology for reconstruction of doses due to medical exposures for members of the Techa River Cohort (TRC) who received diagnostic radiation at the clinic of the Urals Research Center for Radiation Medicine (URCRM) in 1952–2005. To calculate doses of medical exposure for the TRC members and to compare to doses resulted from radioactive contamination of the Techa River.

**Material and Methods:** Reconstruction of individual medical doses is based on data on X-ray diagnostic procedures available for each person examined at the URCRM clinic and values of absorbed dose in 12 organs per typical X-ray procedure calculated applying the mathematical phantom. Personal data on X-ray diagnostic examinations have been compiled in the computerized registry of X-ray diagnostic procedures. Sources of information are archival registry books from the URCRM X-ray room (available since 1956) and records on X-ray diagnostic procedures in patient case histories (since 1952). The absorbed doses in 12 organs of interest have been evaluated for typical X-ray procedure with account taken to the X-ray examination parameters specific to the diagnostic machines used at the URCRM clinic. These parameters have been evaluated from published data on technical characteristics of the X-ray diagnostic machines used at the URCRM clinic in 1952–1988 and taken from the X-ray room for a machine used at the URCRM in 1989–2005. Absorbed doses in the 12 organs for typical X-ray procedure have been calculated applying EDEREX computer code. Individual accumulated doses of medical exposure have been calculated by MEDS (Medical Exposure Dosimetry System) computer code.

**Results:** At present, the registry of X-ray diagnostic procedures contains information on individual X-ray examinations for over 9,500 persons including 6,415 TRC members. Statistical analysis of the Registry data showed that the more frequent types of examinations were fluoroscopy and radiography of the chest and fluoroscopy of the stomach and the esophagus. Average absorbed doses accumulated by year 2005 calculated for the 12 organs varied from 4 mGy for testes to 40 mGy for bone surfaces. Maximum individual medical doses could reach 500–650 mGy and in some cases exceeded doses from exposure at the Techa River.

**Conclusions:** For the first time, the doses of medical exposure were calculated and analyzed for members of the Techa River Cohort who received diagnostic radiation at the URCRM clinic. These results are being used in radiation risk analysis to adjust for this source of confounding exposure in the TRC.

**Key words:** medical exposure, dose reconstruction, Techa River cohort

<sup>1</sup> Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия, E-mail: urcgm@urcgm.ru  
<sup>2</sup> НИИ радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>3</sup> Университет штата Юта, Солт-Лейк Сити, США  
<sup>4</sup> Тихоокеанская северо-западная национальная лаборатория, Ричланд, США

<sup>1</sup> Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia, E-mail: urcrm@urcrm.ru  
<sup>2</sup> P.V. Ramzaev Research Institute of Radiation Hygiene, St. Petersburg, Russia  
<sup>3</sup> University of Utah, Salt Lake City, UT, USA  
<sup>4</sup> Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA, USA

## Введение

В результате деятельности производственного объединения (ПО) «Маяк», первого российского промышленного комплекса по производству оружейного плутония, произошли сбросы жидких радиоактивных отходов в реку Течу (Челябинская область) суммарной активностью порядка 114 ПБк. Максимальное значение сбросов приходилось на период с сентября 1950 г. по октябрь 1951 г. [1]. Жители населенных пунктов (НП), расположенных ниже по течению реки, подверглись внутреннему облучению, главным образом за счет радионуклидов, поступавших с речной водой, используемой для питья, и продуктами питания местного производства (в основном коровьего молока), а также внешнему облучению от радиоактивного загрязнения береговой полосы и поймы реки [2]. Первые специализированные медицинские осмотры жителей прибрежных сел реки Течи были начаты в 1951 году выездными бригадами специалистов и врачей Института биофизики (в настоящее время Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна) и больницы ПО «Маяк» (в настоящее время МСЧ №71) [3]. В 1955 г. в Челябинске был создан специализированный диспансер №1, который в 1962 году был реорганизован в клиническое отделение Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ, а тогда еще Филиала № 4 Института биофизики). В течение длительного времени специалистами УНПЦ РМ проводятся медицинские и дозиметрические наблюдения за населением, облучившимся в результате радиоактивных сбросов в реку Течу, в состав которого входит так называемая когорта реки Теча (КРТ), включающая около 30 тыс. человек. Многолетние наблюдения за этой когортой выявили избыточные случаи лейкозов и солидных опухолей, связанных с радиационным воздействием [4–6].

Для реконструкции доз облучения людей из КРТ, необходимых для оценки радиационного риска возникновения лейкозов и солидных опухолей, была создана дозиметрическая система реки Течи (TRDS) [2, 7]. Дозиметрическая система позволяет надежно оценивать индивидуальные дозы внешнего и внутреннего облучения за счет проживания на загрязненной территории. Тем не менее, для корректной оценки радиационного риска необходимо учитывать источники возможного дополнительного облучения людей из КРТ. Одним из таких дополнительных источников является медицинское облучение. Облучение людей в медицинских целях производилось главным образом во время рентгенодиагностических процедур. С 1956 г. люди из КРТ получали медицинское диагностическое облучение в клинике УНПЦ РМ. Самыми частыми были такие процедуры, как

рентгенография грудной клетки и различных отделов костной системы и рентгеноскопия легких и желудка. До 1980-х гг., когда были введены ограничения в целях снижения доз медицинского облучения, пациенты обследовались по несколько раз в течение каждой госпитализации для проверки изменений в состоянии здоровья. Люди с диагнозом или подозрением на хроническую лучевую болезнь (ХЛБ) и люди с высоким содержанием  $^{90}\text{Sr}$  в организме обследовались чаще остальных. В результате люди из КРТ, получившие в среднем более высокие дозы за счет проживания на загрязненной реке Тече, чаще облучались в медицинских диагностических процедурах. Неучет фактора дополнительного медицинского облучения мог привести к смещению оценок коэффициента радиационного риска.

Каждая рентгенодиагностическая процедура фиксировалась как в историях болезни пациентов, так и в журналах регистрации (записи с 1956 г. содержатся в архивах УНПЦ РМ), что позволяет восстановить полный список рентгенодиагностических процедур для всех пациентов клиники УНПЦ РМ. Следовательно, на основе этих данных и значений органных поглощенных доз для стандартных рентгенодиагностических процедур можно восстановить индивидуальные уровни медицинского облучения. Целью настоящей работы являлась реконструкция индивидуальных доз медицинского облучения людей из КРТ, которые обследовались в клинике УНПЦ РМ рентгенодиагностическими методами. Для этого потребовалось создать компьютерный регистр рентгенодиагностических процедур, включающий все архивные записи о рентгенологических процедурах, выполнявшихся в клинике для облученного населения, оценить органные поглощенные дозы для стандартных рентгенодиагностических процедур с учетом параметров каждого рентгеновского аппарата, используемого в клинике УНПЦ РМ, и разработать алгоритм расчета индивидуальных накопленных органных доз медицинского облучения.

## Материал и методы

### *Исходные данные и этапы создания регистра рентгенодиагностических процедур*

В клинике УНПЦ РМ проводились обследования двух типов: рентгенографические и рентгеноскопические. Рентгенографическое исследование для получения изображения (снимка) обычно длилось короткое время (несколько сотых секунды), тогда как рентгеноскопическое исследование обычно включало длительное просвечивание для визуального осмотра органа (несколько минут) и выполнение снимка (нескольких снимков). Записи о рентгеноди-

агностических процедурах, проводимых в клинике УНПЦ РМ, были сосредоточены в документах двух типов: 1) журналах, в которых рентгенолог или рентгено-лаборант ежедневно записывал персональные данные пациента и вид рентгенодиагностического исследования; 2) историях болезни пациентов, где содержатся записи результатов рентгенодиагностических процедур. Данные, представленные в первичных журналах рентгенодиагностических процедур, имеются для периода с 1956 по 2005 гг. и включают следующую информацию: фамилию пациента, год рождения, вид рентгенодиагностической процедуры, исследуемый орган, число процедур, размеры пленки, диагноз (диагнозы) и место проживания пациента. Некоторые журналы регистрации рентгенографических процедур не содержат сведений о размерах пленки и/или о месте проживания пациента. Регистрационные журналы рентгеноскопических процедур в начальный период исследований содержат полное описание состояния внутренних органов пациентов (легких, желудочно-кишечного тракта и т.д.). Для некоторых периодов журналы первичной регистрации были утрачены. Для заполнения пробелов в регистрации рентгенодиагностических процедур использовались истории болезни пациентов УНПЦ РМ, содержащие данные за период с 1952 года.

Первый этап создания регистра заключался в идентификации пациентов, поименованных в журналах записи рентгенодиагностических процедур. Идентификация проводилась по фамилии и имени пациента, году рождения и месту проживания в соответствии с базой данных «ЧЕЛОВЕК», имеющейся в УНПЦ РМ. Необходимо отметить, что база данных «ЧЕЛОВЕК» является одной из наиболее важных баз первичных данных в УНПЦ РМ, т.к. является хранилищем исходных данных для всех людей, облученных в Уральском регионе и включенных в исследуемые когорты. Все данные, относящиеся к определенному индивиду, можно получить через уникальный системный номер, который связывает базу данных «ЧЕЛОВЕК» с другими базами данных УНПЦ РМ, содержащими медицинскую, дозиметрическую и другую информацию [3]. Для связи компьютерного регистра рентгенодиагностических процедур с базами данных УНПЦ РМ каждый пациент был идентифицирован в соответствии с его уникальным системным номером.

Второй этап состоял в выписке данных о рентгенодиагностических процедурах из историй болезней пациентов в специальные формализованные карты. Такие карты были заполнены для каждого пациента, находившегося в клинике УНПЦ РМ, за периоды времени, для которых не сохранилось регистрационных журналов.

Третий этап заключался в создании компьютерной версии регистра рентгенодиагностических процедур. Была разработана специальная компьютерная программа ввода информации из журналов регистрации и формализованных карт индивидуальных рентгенодиагностических процедур в компьютерный регистр рентгенодиагностических процедур (разработчик О.В. Козырева). Указанная программа обеспечивала следующие задачи создания регистра: ввод индивидуального системного номера и верификация персональных данных пациента (фамилия, имя, год рождения и/или место проживания) по регистрационным журналам и базе данных «ЧЕЛОВЕК»; ввод индивидуальных данных о рентгенодиагностических процедурах: дата проведения процедуры, вид процедуры, орган и сторона (левая/правая/обе), проекция, размер (размеры) пленок, число процедур, источник информации (журнал или история болезни)/номер/страница, диагноз (диагнозы) и примечания (проблемы ввода информации и т.д.).

#### ***Оценка параметров рентгенодиагностических процедур для рентгеновских аппаратов***

Исходные данные для оценки органных доз для стандартных рентгенодиагностических процедур включают радиационные и технические характеристики используемой рентгеновской аппаратуры и параметры проведения рентгенодиагностических процедур. Основными параметрами проведения рентгенодиагностической процедуры являются:

- напряжение на аноде рентгеновской трубки ( $U$ , кВп);
- суммарная толщина и материал фильтра рентгеновской трубки (собственный фильтр + дополнительный фильтр), в мм Al или Cu;
- исследуемый орган или часть тела;
- проекция (направление падения пучка излучения);
- размеры поля облучения на приемнике (пленка, экран);
- положение центра пучка излучения на входе в тело пациента;
- расстояние от фокуса трубки до поверхности тела пациента ( $FSD$ , см);
- экспозиция в виде произведения анодного тока ( $I_a$ , mA) на продолжительность облучения ( $t$ , с), мАс.

Необходимыми техническими характеристиками рентгеновских аппаратов являются:

- режим генерирования излучения;
- материал анода;
- радиационный выход.

Параметры рентгенодиагностической процедуры зависят от типа рентгеновского аппарата и могут меняться за время его эксплуатации. Для обследования людей в клинике УНПЦ РМ использовались рентге-

Таблица 1

**Типы и характеристики рентгеновских аппаратов, используемых в УНПЦ РМ для обследований жителей населенных пунктов в прибрежье реки Течи в различные календарные периоды**

Период	Тип аппарата	$U_{\max}$ , кВп <sup>a</sup>	$I_{\max}$ , мА <sup>b</sup>	Питающее устройство (режим генерирования излучения)	Тип рентгеновской трубки
1952–1973 гг.	УРДД-110 К4 (производство СССР)	110	150	Однофазное с 4-пульсным кенотронным выпрямителем	2/5BDM110
1974–1978 гг.	Диагномакс М-125 (производство Венгрии)	125	550		DR125 2/30
1979–1988 гг.	ТУР-700 (производство ГДР)	125	700	Трехфазное с 6-пульсным кенотронным выпрямителем	DR125 30/50
1989–2005 гг.	РУМ-20П (производство СССР)	125	600		230BDM150

**Примечание:**<sup>a</sup> Максимальное напряжение на рентгеновской трубке<sup>b</sup> Максимальное значение анодного тока

новские аппараты четырех типов. Период времени использования аппаратов и их основные характеристики приводятся в табл. 1. Обычно после установки оборудования такие параметры, как напряжение на трубке (кВп) и анодный ток (мА), для различных типов обследований, фиксируются в инструкции для рентгенолога (рентгенолаборанта) и хранятся в рентгеновском кабинете. Только для одного из четырех рентгеновских аппаратов, которые использовались в УНПЦ РМ в различные периоды времени, а именно у РУМ-20П (использовался с 1989 по 2005 гг.), были указаны значения напряжения на трубке и анодного тока в сохранившейся инструкции для рентгенолога от этого аппарата. Инструкции для трех предыдущих аппаратов были утрачены, поэтому в настоящей работе параметры двух самых старых рентгеновских аппаратов с однофазным питающим устройством и двухпульсной схемой выпрямления (УРДД-110 К4 и Диагномакс М-125) были оценены на основе литературных данных [8, 9]. Данные для рентгеновского аппарата ТУР-700 были оценены на основании инструкций для рентгенологов от аналогичного рентгеновского аппарата ТУР-800, используемого в настоящее время в клиниках Челябинской области.

Характер исходных данных, необходимых для оценки параметров облучения, предопределил подходы к оценке поглощенных доз в органах для типичных рентгеновских процедур, выполнявшихся в УНПЦ РМ:

1. Для первых двух аппаратов с однофазным питающим устройством и 4-пульсной схемой выпрямления в качестве исходных использованы опубликованные данные измерений мощности дозы на поверхности тела пациента.

Величины мощности дозы на поверхности тела или входной экспозиционной дозы (ВЭД) широко использовались в 1950–1960-х гг. как показатель радиационного воздействия, поэтому существует большое количество публикаций, описывающих резуль-

таты прямых измерений этой величины [8–11]. Результаты измерений обычно приводились вместе со значениями основных параметров облучения ( $I_a$ ,  $U$ ,  $FSD$ , толщина фильтра, размеры поля облучения).

2. Для трехфазных аппаратов с 6-пульсной схемой выпрямления (ТУР-700 и РУМ-20П) в качестве исходных данных использованы расчетные значения мощности дозы на поверхности тела пациента.

Расчет мощности дозы на поверхности тела пациента  $D_s$ , выполняли с использованием следующего выражения:

$$D_s = \frac{B \cdot I_a \cdot t \cdot Y}{R^2}, \quad (1)$$

где:

$B$  – коэффициент обратного рассеяния излучения;

$I_a t$  – экспозиция, мАс;

$R$  – расстояние от фокуса трубки до поверхности тела пациента, м;

$Y$  – радиационный выход (мР·м<sup>2</sup>)/мАс.

Для оценки радиационного выхода, который представляет собой мощность дозы (кермы) в свободном воздухе на расстоянии 1 м от фокуса трубки на оси пучка первичного излучения, отнесенную к единице анодного тока, использовали аналитическое выражение, которое описывает экспериментально полученные зависимости радиационного выхода  $Y$  (мР·м<sup>2</sup>)/мАс от напряжения на трубке  $U$  (кВп) и толщины общего фильтра  $d$  (мм Al) [12]:

$$Y = C \cdot U^{2,26} \cdot \left( \frac{1}{d} + 0,114 \right), \quad (2)$$

где коэффициент пропорциональности  $C$  для трехфазных аппаратов принимает значение, равное  $1,43 \cdot 10^{-3}$ .

**Оценка поглощенных доз в органах для типичного рентгенодиагностического обследования**

Для расчета коэффициентов перехода от дозы на поверхности тела пациента к органным дозам использовали оригинальную компьютерную программу EDEREX (Effective Dose Estimation at Roentgen Examinations), разработанную в Федеральном радиологическом центре при СПб НИИ радиационной гигиены [13, 14]. Программа позволяет в режиме реального времени рассчитать средние значения доз в более чем 20 органах и тканях человека с учетом параметров рентгенологической процедуры, возраста и телосло-

жения пациента. Учитывая, что в клинике УНПЦ РМ рентгенологические обследования в основном проводили для взрослых жителей прибрежных сел реки Течи, поглощенные дозы для типичных обследований были рассчитаны с использованием математического антропоморфного гетерогенного фантома взрослого человека ростом 174 см и массой 71,1 кг [15].

Список стандартных рентгенологических обследований, выполнявшихся в клинике УНПЦ РМ, был получен по данным компьютерного регистра рентгенодиагностических процедур. Для расчета доз при проведении типичных рентгенологических процедур

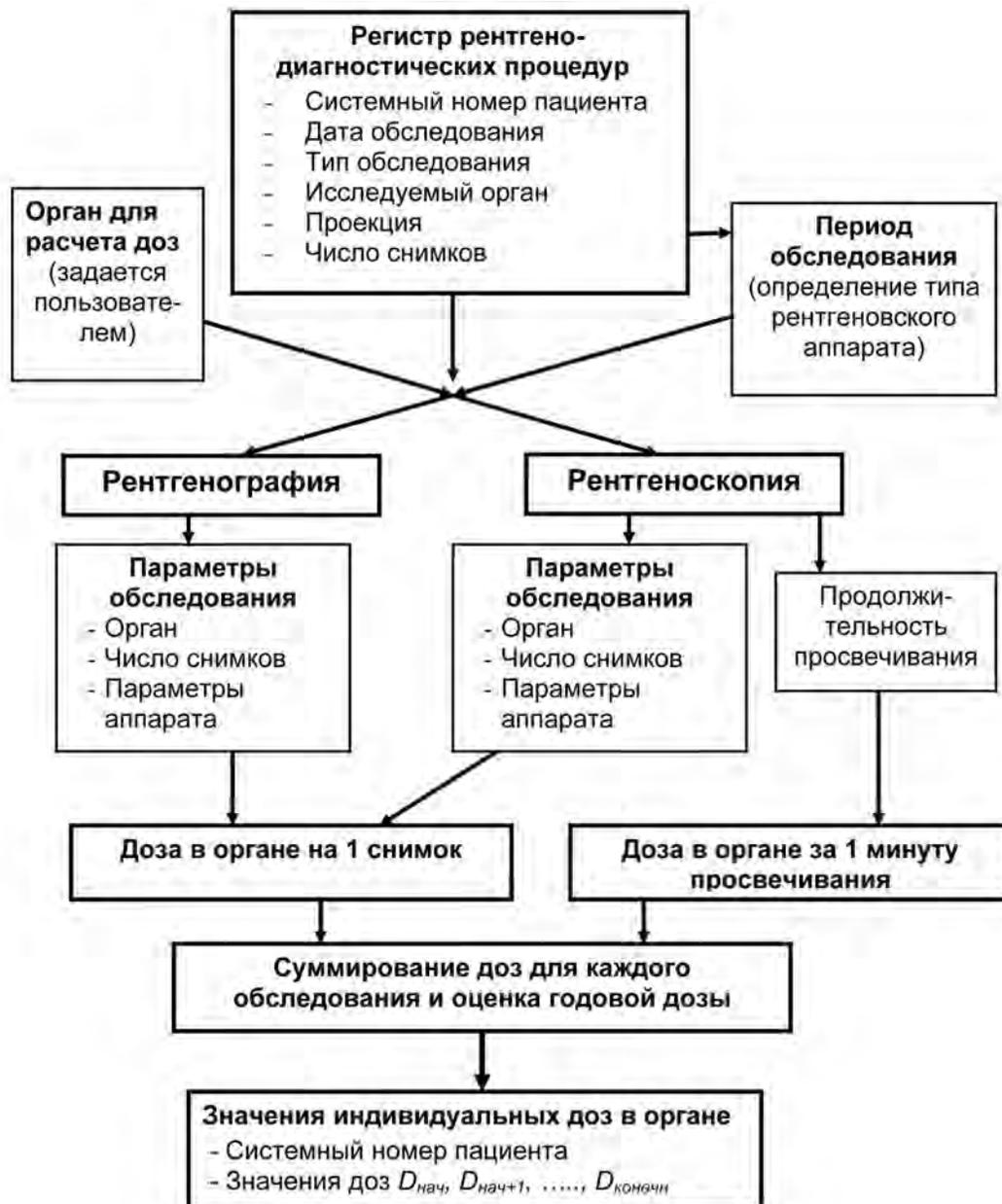


Рис. 1. Блок-схема алгоритма расчета индивидуальных доз медицинского облучения

использовали соответствующие параметры в зависимости от типа рентгеновского аппарата, которые были получены как из литературных данных, так и из инструкций для рентгенологов. Значения поглощенных доз в органах рассчитывали на один снимок рентгенографической процедуры и на одну минуту просвечивания.

Расчет поглощенных доз для стандартных процедур выполняли для следующих 12 органов: красный костный мозг (ККМ), эндостальный слой клеток, выстилающих поверхность кости (КП), верхний отдел толстой кишки (ВТК), нижний отдел толстой кишки (НТК), тонкая кишка (ТК), желудок, семенники, яичники, матка, легкие, щитовидная железа и молочные железы. В дальнейшей работе планируется расширение списка органов в соответствии с требованиями эпидемиологического анализа.

#### **Оценка индивидуальных доз медицинского облучения для жителей прибрежных сел реки Течи**

Блок-схема алгоритма расчета индивидуальных доз медицинского облучения представлена на рис. 1. Исходные данные для расчета индивидуальных доз соответствуют информации, имеющейся для каждого пациента в регистре рентгенодиагностических процедур. В соответствии с типом и временем проведения индивидуальных рентгеновских обследований рассчитывается доза облучения органа, задаваемого пользователем, для каждого обследования и производится суммирование доз от всех обследований за рассматриваемый период времени, задаваемый пользователем.

Для реализации алгоритма расчета доз в УНПЦ РМ была создана специальная компьютерная программа MEDS (Дозиметрическая система медицинского облучения [Medical Exposure Dosimetry System], разработчик А.В. Козырев). Программа позволяет выполнить два типа расчетов: индивидуальный и когортный. При индивидуальном расчете для любого пациента из регистра рентгенодиагностических процедур производится расчет доз облучения органа, задаваемого пользователем, для каждого индивидуального обследования. При когортном расчете доз, необходимых для эпидемиологического анализа, выполняется расчет накопленных доз с интервалом в один год за период с 1952 по 2005 годы для каждого интересующего органа для всех обследованных пациентов из когорты. При этом структура выходного файла с расчетными значениями накопленных доз медицинского облучения аналогична структуре выходного файла с расчетными значениями доз от загрязнения реки Течи и ее поймы.

Для анализа доз медицинского облучения рассчитывали индивидуальные поглощенные дозы в

12 органах, накопленные к 2005 г., для всех людей из КРТ, которые проходили рентгенодиагностические обследования в клинике УНПЦ РМ.

Для сравнительного анализа рассчитывали накопленные к 2005 году дозы облучения от загрязнения реки Течи с использованием данных регистра TRDS-2000 о 29737 лицах, включенных в КРТ.

## **Результаты и обсуждение**

### **Регистр рентгенодиагностических процедур**

На начало 2010 г. регистр содержал записи о более 47 тыс. процедурах для более чем 9,5 тыс. человек, включая записи о рентгенологических процедурах для 6415 человек из КРТ. Подробное описание регистра приведено в работе [16]. Частота проведения различных рентгенологических исследований для людей из КРТ представлена в табл. 2. Как видно из табл. 2, чаще всего проводились рентгеноскопия органов грудной клетки (28 %), рентгенография органов грудной клетки (22 %); рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (17 %) и рентгенография позвоночника (12 %). Некоторые другие исследования (например, томография легких, кимография сердца, бронхография) проводились в клинике УНПЦ РМ нечасто, однако такие обследо-

Таблица 2

#### **Частота проведения типичных рентгенодиагностических исследований по регистру рентгенодиагностических процедур для КРТ**

Тип исследования	Всего	%
Рентгеноскопия органов грудной клетки	10304	27,9
Рентгенография органов грудной клетки	8059	21,8
Рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	6414	17,4
Рентгенография позвоночника	4302	11,7
Рентгенография лобных пазух носа	1277	3,5
Ирригоскопия и пассаж (исследования толстой кишки)	1018	2,8
Урография	865	2,3
Рентгенография черепа	613	1,7
Холестистография	400	1,1
Томография легких	261	0,7
Рентгенография и рентгеноскопия брюшной полости	377	1,0
Рентгенография таза и бедренной кости	257	0,7
Бронхография	14	0,04
Кимография сердца	12	0,03
Исследования зубов, периферических суставов и конечностей и неявно указанные процедуры	2720	7,4
Всего	36893	100

вания были связаны со значительными дозами облучения. Данные, представленные в табл. 2, не противоречат литературным данным [8–11], за исключением рентгенографических и рентгеноскопических обследований органов грудной клетки. Следует отметить, что наиболее частым рутинным рентгеновским обследованием органов грудной клетки в СССР являлась флюорография (с выполнением одного снимка в прямой проекции). Однако аппараты в клинике УНПЦ РМ не были предназначены для проведения флюорографических процедур. Вместо флюорографии самыми частыми рутинными методами обследования органов грудной клетки являлись обзорная рентгенография и рентгеноскопия (с выполнением одного снимка в прямой проекции).

#### **Параметры рентгенодиагностических обследований**

Для расчета индивидуальных доз медицинского облучения необходимо было восстановить параметры, определяющие поглощенные дозы в органах при проведении рентгенологических исследований (которые могут состоять из нескольких процедур), указанных в табл. 2. Для этого было оценено число и размеры снимков при рентгенографических и рентгеноскопических процедурах и длительность просвечивания при рентгеноскопических процедурах.

Типичные размеры снимков при различных про-

цедурах, полученные на основе статистического анализа данных из регистра, представлены в табл. 3. В клинике выполнялись снимки четырех стандартных размеров (30×40; 24×30; 18×24 и 13×18 см), однако для конкретной процедуры был предпочтителен снимок определенного размера. В целом данные, представленные в табл. 3, сопоставимы с литературными данными о типичных рентгенологических процедурах, проводившихся в СССР в 1950–1970 гг. [8].

Анализ данных регистра о числе снимков, выполнявшихся для одного исследования, показывает, что их типичные значения изменялись во времени (табл. 4). Обычно такие изменения происходили тогда, когда в клинике УНПЦ РМ меняли рентгеновские аппараты (табл. 1). В случае отсутствия индивидуальной информации о числе выполненных снимков использовали данные из табл. 4. Следует отметить, что число снимков в определенных индивидуальных случаях в зависимости от диагноза могло существенно отличаться от значений, представленных в табл. 4. В настоящее время продолжается проверка и уточнение индивидуальной информации о числе выполненных снимков. В связи с этим значения, приведенные в табл. 4, следует рассматривать как предварительные.

Продолжительность рентгеноскопических процедур не вносилась в журналы первичной регистрации. По этой причине значения этого параметра,

Таблица 3

#### **Размеры снимков, наиболее часто используемые при проведении различных рентгенологических процедур**

Обследуемый орган	Тип процедуры, проекция	Типичные размеры снимка и частота его использования при проведении рентгенологических процедур	
		размер, см	% %
Органы грудной клетки	Рентгенография, прямая	30×40	97
Органы грудной клетки	Рентгенография, боковая	24×30	74
Органы грудной клетки	Рентгеноскопия	30×40	52
Легкие	Томография, прямая	24×30	83
Желудок	Рентгеноскопия	18×24	75
Органы брюшной полости	Рентгенография	30×40	88
Кишечник	Ирригоскопия	30×40	73
Желчный пузырь	Холецистография	24×30	85
Мочевая система	Урография	30×40	98
Череп	Рентгенография	24×30	93
Шейный отдел позвоночника	Рентгенография	18×24	92
Грудной отдел позвоночника	Рентгенография	24×30	83
Поясничный отдел позвоночника	Рентгенография	24×30	94
Пояснично-крестцовый отдел позвоночника	Рентгенография	24×30	96
Таз	Рентгенография	30×40	92

Таблица 4

**Типичное число снимков, выполнявшихся при проведении различных рентгенологических процедур в различные периоды времени**

Обследуемый орган	Тип процедуры	Типичное число снимков в периоды времени			
		1952–1973	1974–1978	1979–1988	1989–2005
Органы грудной клетки	Рентгенография	1	1	1	1
Органы грудной клетки	Рентгеноскопия	1	1	1	1
Легкие	Томография <sup>a</sup>	6	6	6	6
Желудок	Рентгеноскопия	2	7	4	3
Органы брюшной полости	Рентгенография	1	1	1	1
Кишечник	Ирригоскопия	5	7	7	5
Желчный пузырь	Холецистография	5	4	3	2
Мочевая система	Урография	4	4	4	4

Примечание:

<sup>a</sup> – три снимка в прямой и три снимка в боковой проекции.

Таблица 5

**Продолжительность различных рентгеноскопических процедур по данным различных авторов**

Источник данных	Продолжительность (мин) рентгеноскопических обследований различных органов		
	Органы грудной клетки	Пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка	Кишечник
Сунь Бай-вэй (1957)	0,6–2,0	3–10	4
Рейнберг и Алиев (1962)	1,5	6,5	–
Кацман (1966)	1,5	6,5	3,5
Теличко (1976)	0,97–3,0	2,9–10	2,8–4
Рабкин (1985)	1,5–3,0	4,2	–
Кисельгоф (2007)	1,5–2,5	7,5	–
Диапазон значений	0,6–9,0	2,9–10	2–6
Допущения для расчетов	1,5	2,5 (пищевод)+5,0 (желудок, двенадцатиперстная кишка)	4,0

Таблица 6

**Значения параметров, принятых для расчета доз облучения органов, при проведении рентгенографии грудной клетки в прямой проекции**

Аппарат	U, кВ	q, мАс	FSD <sup>a</sup> или FFD <sup>b</sup> см	Суммарный фильтр, мм Al	Поле облучения, см×см	ВЭД, Р×снимок <sup>-1</sup>	Источник данных
УРДД-110 К4	73	20	40	1,5	30×40	0,48	Ставицкий и Викторина 1968 [8]
Диагномакс М-125	67	24	59	2	30×40	0,56	Сунь Бай-вэй 1957 [9]
ТУР-700	90	10	90	4,5	30×40	Расчет по формулам (1) и (2)	Инструкция для аппарата ТУР-800
РУМ-20П	69	20	150	4,5	30×40		Инструкция для аппарата РУМ-20П

Примечание:

<sup>a</sup> – FSD – расстояние от фокуса трубки до кожи пациента (для аппаратов УРДД-110 К4 и Диагномакс М-125)<sup>b</sup> – FFD – расстояние от фокуса трубки до приемника излучения (пленка) (для аппаратов ТУР-700 и РУМ-20П)

Таблица 7

**Значения параметров, принятых для расчета доз облучения органов, при проведении рентгеноскопического обследования легких**

Аппарат	U, кВ	Ia, mA	FSD, см	Суммарный фильтр, мм Al	Поле облучения, см×см	ВЭД, Р×мин <sup>-1</sup>	Источник данных
УРДД-110 К4	70	3	40	1,5	15×15	11,2	Ставицкий и Викторина 1968 [8]
Диагномакс М-125	70	3	60	1,5	15×15	25,2	Сунь Бай-вэй 1957 [9]
ТУР-700	70	1,5	40	4,5	15×15	Расчет по формулам (1) и (2)	Инструкция для аппарата ТУР-800
РУМ-20П	70	0,5	40	4,5	15×15		Инструкция для аппарата РУМ-20П

Таблица 8

**Значения поглощенных доз для пяти органов (мГр) при выполнении одного снимка (в прямой проекции) при стандартной рентгенографии органов грудной клетки на разных аппаратах**

Аппарат	ККМ <sup>а</sup>	КП <sup>б</sup>	Желудок	Легкие	Молочные железы
УРДД-110 К4	0,20	0,25	0,10	0,71	0,14
Диагномакс М-125	0,33	0,39	0,17	1,15	0,24
ТУР-700	0,44	0,39	0,26	1,41	0,40
РУМ-20П	0,13	0,13	0,08	0,44	0,11

**Примечание:**

<sup>а</sup> — красный костный мозг

<sup>б</sup> — слой клеток 10 мкм, выстилающих поверхности костей

Таблица 9

**Значения поглощенных доз для пяти органов (мГр) при одноминутной рентгеноскопии органов грудной клетки на разных аппаратах**

Аппарат	ККМ <sup>а</sup>	КП <sup>б</sup>	Желудок	Легкие	Молочные железы
УРДД-110 К4	0,49	0,88	<0,01	6,5	1,6
Диагномакс М-125	0,30	0,52	<0,01	3,4	0,83
ТУР-700	0,45	0,56	0,03	4,6	1,3
РУМ-20П	0,15	0,19	0,01	1,6	0,42

**Примечание:**

<sup>а</sup> — красный костный мозг

<sup>б</sup> — слой клеток 10 мкм, выстилающих поверхности костей

важного для расчета доз, были взяты из литературных данных [9–11, 17, 18] и экспертных оценок [19]. Данные о продолжительности просвечивания, приводимые в различных источниках, представлены в табл. 5. Видно, что время просвечивания могло изменяться от 0,6 до девяти минут при исследовании органов грудной клетки, от трех до десяти минут при комплексном исследовании пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и от двух до шести минут при исследовании кишечника. Допущения, принятые для расчета доз медицинского облучения, приведены в последней строке табл. 5.

Анализ литературных данных [8–9] и инструкций для аппаратов ТУР-800 и РУМ-20П позволил нам определить значения параметров, необходимых для оценки доз при проведении рентгенологических процедур на рентгеновских аппаратах этого типа. В качестве примера в табл. 6 приведены значения параметров для расчета доз в органах при рентгенографии грудной клетки в прямой проекции. В табл. 7 для примера представлены значения параметров, принятых для расчета доз при рентгеноскопическом обследовании легких. Как видно из табл. 7, меньшие значения анодного тока использовались для более современных аппаратов. Наименьшее значение анодного тока использовали для аппарата РУМ-20П, оснащенного усилителем рентгеновского изображения.

Результаты расчета поглощенных доз в органах при выполнении одного снимка или в результате одноминутного просвечивания органов грудной клетки, полученные с использованием компьютерной программы EDEREX и параметров, указанных в табл. 6 и 7, в качестве примера представлены в табл. 8 и 9. Видно, что наименьшие уровни облучения органов характерны для более современного аппарата РУМ-20П.

С использованием программы MEDS, где в качестве исходных используются данные из регистра о персональной истории медицинского облучения каждого человека и расчетные значения доз в органах для типичных рентгенологических процедур, были рассчитаны индивидуальные дозы медицинского облучения. На рис. 2 в качестве примера представлены результаты расчета индивидуальной дозы медицинского облучения для женщины из КРТ, которая постоянно проживала в селе Нижнепетропавловское, расположенном в низовье реки Течи (148 км от места сбросов). В 1955–1978 гг. этой женщине проводили обследования в клинике УНПЦ РМ с применением различных рентгенодиагностических методов, включая рентгенографию и рентгеноскопию органов грудной клетки (21 обследование), рентгеноскопию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (десять обследований), рентгеноскопию брюшной полости (два обследования), холецистографию (три обследо-

дования), ирригоскопию (два обследования) и некоторые другие процедуры. На рис. 2 показаны расчетные значения накопленной поглощенной дозы в яичниках (а) и ККМ (б) в результате рентгенодиагностических обследований. Как видно из рис. 2, максимальная накопленная поглощенная доза характерна для яичников (643 мГр); накопление дозы происходило неравномерно и характеризовалось наличием двух пиков в результате обследования органов брюшной полости в 1957 г. (186 мГр), а также холецистографии желчного пузыря (269 мГр) и ирригоскопии (76 мГр) в 1978 г. Как видно из рис. 2, в результате этих процедур увеличивалась также и поглощенная доза в ККМ (100 мГр в 1957 г. и 185 мГр в 1978 г.). Высокие значения поглощенной дозы были получены для желудка и легких; так, расчетное значение накопленной поглощенной дозы составило 500 мГр для желудка и 380 мГр для легких. Следует отметить, что индивидуальные дозы облучения в результате загрязнения реки Теча, рассчитанные с использованием TRDS-2000, сопоставимы с дозами медицинского облучения ККМ, однако

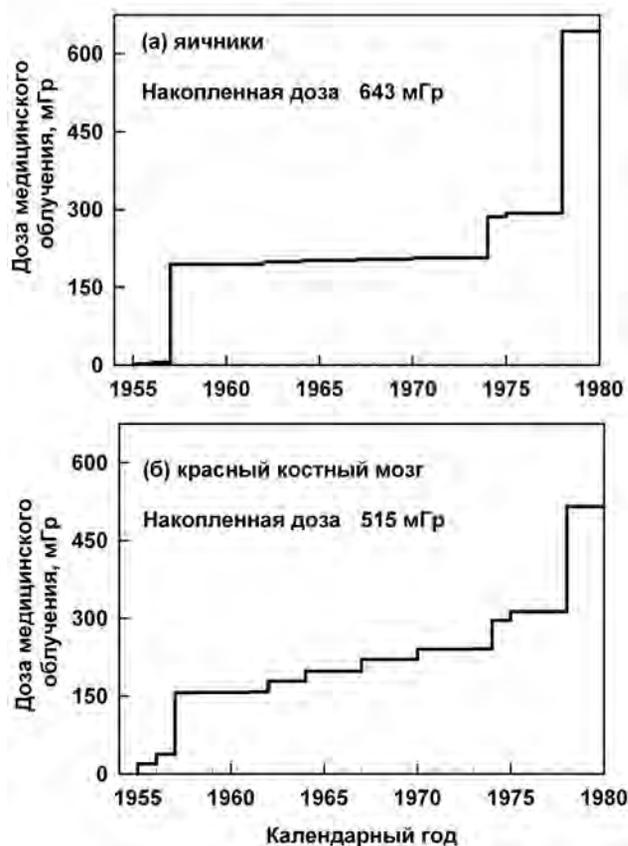


Рис. 2. Расчетные значения доз индивидуального медицинского облучения для женщины из КРТ, проходившей обследования в клинике УНПЦ РМ в период 1955–1978 гг. Примеры расчетных значений доз представлены для (а) яичников и (б) красного костного мозга

Таблица 10

**Статистические характеристики распределения накопленной поглощенной дозы, рассчитанной для 12 различных органов в результате медицинского облучения 6415 человек из КРТ**

Орган	Поглощенная доза, мГр				
	Среднее	Максимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль
Желудок	34	722	0,3	25	40
Легкие	34	576	3,4	21	41
КП а	39	1000	2,7	19	44
ККМ б	29	658	1,4	17	35
Молочные железы	11	272	1,1	6,1	13
Тонкая кишка	26	744	0,03	4,7	22
ВТК <sup>в</sup>	22	580	0,03	4,4	24
НТК <sup>г</sup>	12	335	0,002	1,6	8,2
Яичники	24	780	0,005	2,6	16
Матка	20	649	0,005	2,4	14
Щитовидная железа	7,8	261	0,14	0,4	1,8
Семенники	3,5	207	0	0,04	1,7

Примечание:

- <sup>а</sup> — 1 слой клеток 10 мкм, выстилающих поверхности костей
- <sup>б</sup> — красный костный мозг
- <sup>в</sup> — верхний отдел толстой кишки
- <sup>г</sup> — нижний отдел толстой кишки

существенно ниже для других органов. Так, индивидуальные дозы облучения в результате загрязнения окружающей среды составили около 550 мГр для ККМ, около 10 мГр для желудка и легких и менее 5 мГр для яичников.

В табл. 10 представлены статистические характеристики распределения накопленной к 2005 году поглощенной дозы для 12 различных органов в результате медицинского облучения 6415 человек из КРТ, которые проходили рентгенодиагностические обследования в клинике УНПЦ РМ. Как видно из табл. 10, рентгенологические обследования привели к значительному облучению желудка, легких и радиочувствительных клеток скелета. Как показано в табл. 2, рентгенография и рентгеноскопия органов грудной клетки и рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки являлись самыми частыми обследованиями в клинике УНПЦ РМ, что привело к значительному облучению этих органов. Результатом проведения этих процедур явилось и облучение ККМ. В табл. 10 показано, что поглощенная доза для других восьми органов (молочных желез, ТК, ВТК и НТК, яичников, матки, щитовидной железы и семенников) была несколько ниже. Однако для некоторых людей поглощенная доза в этих органах могла быть высокой из-за частого проведения обследований, характери-

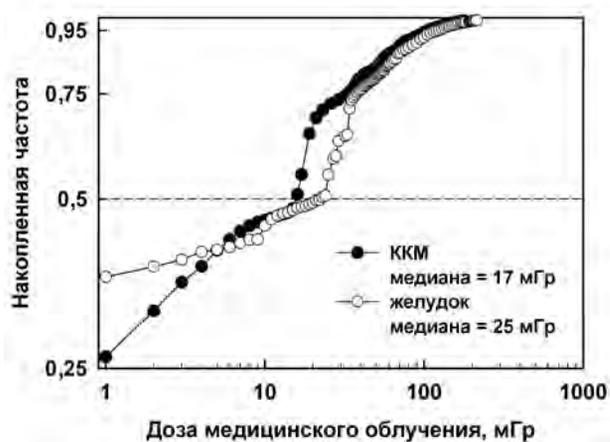


Рис. 3. Распределение индивидуальных поглощенных доз, накопленных к 2005 г. для желудка и красного костного мозга в результате медицинского облучения 6415 человек из КРТ

зующихся высокими уровнями медицинского облучения (например, высокие дозы облучения яичников, матки и семенников характерны для урографии). Из табл. 10 видно, что различия между медианным и средним значением доз для указанных восьми органов составляют от двух (молочные железы) до 90 раз (семенники), что указывает на большую долю людей с высокими дозами облучения этих органов.

На рис. 3 показано распределение накопленных к 2005 году поглощенных доз для желудка и ККМ у 6415 человек из КРТ, которые проходили рентгенологические обследования в клинике УНПЦ РМ. Для этих органов характерны высокие уровни медицинского облучения. Как показано на рис. 3, распределение индивидуальных доз характеризуется большим разбросом значений. Приблизительно у 25 % людей, проходивших обследования в УНПЦ РМ, дозы медицинского облучения желудка и ККМ превышали 35 мГр. Однако видно, например, что около 40 % людей из данной группы получили дозы медицинского облучения желудка, не превышающие 1 мГр.

При рассмотрении группы людей с наибольшими уровнями медицинского облучения (40 человек с дозой облучения желудка выше 300 мГр) оказалось, что у 30 из них (75 %) была диагностирована хроническая лучевая болезнь (ХЛБ), у шести (15 %) подозревалось наличие ХЛБ, но в результате медицинских обследований был диагностирован бруцеллез, симптомы которого сходны с симптомами ХЛБ. Как следует из табл. 11, средние значения доз на органы в результате облучения от радиоактивного загрязнения реки Течи для группы людей, которые подверглись дополнительному медицинскому облучению в клинике УНПЦ РМ, выше средних значений доз для всей когорты. Данные, представленные в табл. 11, свидетель-

Таблица 11

**Средние значения доз на различные органы для группы людей из КРТ, проходивших обследования в клинике УНПЦ РМ (6415 человек), и всей КРТ (29737 человек)**

Орган	Средние значения доз облучения в результате загрязнения р.Теча, накопленных к 2005 г., мГр	
	Вся КРТ	Группа людей с дополнительным медицинским облучением
Желудок, легкие	28	39
Красный костный мозг	288	420
Нижний отдел толстой кишки	150	212
Яичники	25	36
Семенники	30	42

ствуют о том, что люди, облучившиеся в более высоких дозах в результате загрязнения реки Теча, чаще приглашались в клинику УНПЦ РМ для обследования и лечения, что привело к дополнительному медицинскому облучению в более высоких дозах. В целом, сравнение данных, приведенных в табл. 10 и 11, указывает на сопоставимость средних уровней облучения за счет загрязнения реки Течи и медицинского облучения для желудка и легких. Средние уровни облучения ККМ были существенно выше в результате загрязнения долгоживущим остеотропным стронцием-90, однако в отдельных случаях вклад медицинского облучения мог быть существенным.

Дозы медицинского облучения были оценены для 20 % людей из КРТ, которые проходили специализированные рентгенологические обследования в клинике УНПЦ РМ. Однако следует отметить, что люди из КРТ проходили рутинные медицинские осмотры и в Центральных районных больницах (ЦРБ) Челябинской и Курганской областей, наравне с другими сельскими жителями. Согласно данным [20], частота рентгенодиагностических обследований в Кунашакском, Красноармейском и Аргаяшском районах (территория, на которой проживало большая часть людей из КРТ) в 1970-х гг. составляла 570–620 процедур в год на тысячу населения (около 60 % из них составляла флюорография грудной клетки). Нет оснований предполагать наличие корреляции между дозами медицинского облучения в ЦРБ с дозами облучения за счет загрязнения реки Течи и учитывать этот источник медицинского облучения в эпидемиологическом анализе риска в КРТ.

Важным приоритетом наших дальнейших исследований является оценка неопределенностей расчетных значений доз медицинского облучения. Суще-

стует три основных источника неопределенностей, которые связаны с вариабельностью параметров рентгеновского оборудования и самой рентгенологической процедуры, массы тела пациента и алгоритмом расчета доз. Наши предварительные исследования свидетельствуют о том, что источники наибольших неопределенностей в расчетных значениях доз от диагностического медицинского облучения обусловлены вариабельностью параметров индивидуальных рентгеновских обследований. Диапазоны неопределенностей доз, обусловленные вариабельностью устанавливаемых параметров облучения (напряжение на трубке, кожно-фокусное расстояние, толщина Al фильтра и анодный ток), могут достигать четырех–пяти раз. В расчетах мы предполагали, что оценки таких параметров, как напряжение на рентгеновской трубке ( $U$ , кВп) и экспозиция (мАс), являются типичными для каждого рентгеновского аппарата (табл. 6). Однако известно, что значения этих параметров могут выставляться врачом-рентгенологом индивидуально, в зависимости от типа исследования и массы тела пациента [21]. Кроме того, типичные значения этих параметров для одного и того же аппарата могли изменяться в результате старения рентгеновской трубки [12]. Проблема оценки неопределенностей, связанных с этой группой параметров, в настоящее время является для нас нерешенной.

Значения числа снимков важны для тех типов рентгеновских обследований, при которых выполнялись повторные снимки (например, при обследовании желудочно-кишечного тракта, конвенциональной томографии легких, бронхографии и кимографии сердца). В связи с тем, что число снимков обычно фиксировалось для каждого пациента в журналах регистрации, мы использовали индивидуальные значения этого параметра для многих пациентов. Однако в случае отсутствия информации в журналах регистрации и в историях болезни пациентов неопределенность оценки дозы, связанная с этим параметром, увеличивается. Индивидуальные данные о размере снимков имеются в журналах первичной регистрации, но для небольшого числа пациентов. Как правило, врач-рентгенолог использовал снимки стандартного размера. В связи с этим в расчетах мы использовали размеры снимков, характерные для каждой процедуры (табл. 4).

Другим фактором неопределенностей доз от рентгеноскопических процедур является продолжительность облучения, необходимая для визуального обследования органа. Поскольку продолжительность индивидуальных рентгеноскопических процедур для легких могла варьировать от одной до девяти минут, а продолжительность рентгеноскопического обследования желудка — от двух до 16 минут, различия в дозах

могли достигать восьми–десяти раз. В наших расчетах доз мы использовали средние значения для рентгеноскопических процедур по литературным данным (табл. 5), поскольку значения этого параметра не регистрировались в журналах для каждого пациента. Однако основные факторы, влияющие на размер поля облучения и длительность рентгеноскопического обследования, определяются опытом врача-рентгенолога, проводящего исследование, и особенностями пациентов (характер заболевания, локализация патологического процесса). В связи с этим необходимо иметь в виду, что оценки доз медицинского облучения, представленные в настоящей работе, характеризуются значительными неопределенностями, которые мы планируем оценить в дальнейшей работе.

### **Выводы**

Проведена реконструкция доз медицинского облучения для людей из когорты реки Течи в результате рентгенодиагностических процедур в клинике УНПЦ РМ. Для этого был создан компьютерный регистр рентгенодиагностических процедур, который содержит всю информацию об индивидуальных рентгенологических обследованиях в клинике в период с 1952 по 2005 гг. Статистический анализ данных регистра и анализ литературных данных позволил оценить значения параметров типичных рентгеновских обследований, необходимые для расчета доз. Расчет и анализ индивидуальных поглощенных доз в органах в результате диагностического рентгеновского облучения людей из КРТ, которым оказывали медицинскую помощь в клинике УНПЦ РМ, показал, что некоторые люди подвергались высоким уровням медицинского облучения. Результаты оценки индивидуальных органных доз медицинского облучения для КРТ используются в настоящее время для этого источника дополнительного облучения при анализе радиационного риска лейкозов и солидных опухолей.

### **Благодарности**

Настоящая работа профинансирована Департаментом энергетики США (Отдел здравоохранения), Департаментом агентства по радиационной защите США и Федеральным медико-биологическим агентством Российской Федерации. Авторы выражают глубокую признательность И.Н. Кисельгофу за предоставление информации о параметрах типичных рентгенологических процедур, проводившихся в г. Озерске Челябинской области в 1950–2005 гг. Авторы благодарны Н.Г. Сафроновой и Т.И. Зубковой за неоценимую помощь в создании регистра рентгенодиагностических процедур.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Degteva M.O., Shagina N.B., Vorobiova M.I. et al.* Re-evaluation of radioactive releases from the “Mayak” Production Association into the Techa River in 1949–1951. // *Health Phys.*, 2011 (submitted).
2. *Дегтева М.О., Толстых Е.И., Воробьева М.И. и соавт.* Усовершенствование системы реконструкции доз для оценки риска отдаленных последствий для когорты реки Течи. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2001, **46**, № 6, С. 9–21.
3. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Под ред. *А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева*. – М., 2000, 532 с.
4. *Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Престон Д. и соавт.* Радиационный риск злокачественных новообразований у жителей прибрежных сел реки Течи. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2008, **53**, № 4, С. 13–37.
5. *Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю.* Канцерогенный риск у жителей прибрежных сел реки Теча. // *Вестн. РАМН*, 2010, № 6, С. 34–39.
6. *Krestinina L.Yu., Preston D.L., Davis F. et al.* Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953–2005. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2010, **49**, No. 2, P. 195–201.
7. *Дегтева М.О., Толстых Е.И., Воробьева М.И. и соавт.* Дозиметрическая система реки Теча: настоящее и будущее. // *Вопросы радиац. безопасности*, 2006, № 1, С. 81–95.
8. *Ставицкий Р.В., Виктурина П.В.* Основы радиационной защиты в рентгенологической практике. – М.: Медицина, 1968, 118 с.
9. *Сунь Бай-вэй.* Кожные дозы при некоторых рентгенологических исследованиях. – Автореф. канд. дисс. – М., 1957.
10. *Рейнберг С.А., Алиев Б.М.* Новые материалы к проблеме безопасности рентгенологических исследований. // *Вестник рентгенол. и радиол.*, 1963, № 6, С. 45–51.
11. *Кацман А.Н.* Лучевые нагрузки и противолучевая защита при рентгенодиагностических процедурах. – Л.: Медицина, 1966, 238 с.
12. *Ставицкий Р.В., Ермаков И.А., Лебедев Л.А. и соавт.* Эквивалентные дозы в органах и тканях человека при рентгенологических исследованиях. Справочник. – М.: Энергоатомиздат, 1989, 176 с.
13. *Голиков В.Ю., Барковский А.Н., Барышков Н.К., Власов А.Ю.* Оценка эффективных доз облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований // В кн: *Сборник научных трудов “Радиационная гигиена”*. – СПб., 2003, С.75–88.
14. Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинских рентгенологических исследованиях. МУК 2.6.1.1797-03. – Москва, 2004, 29 с.
15. *Cristy M.* Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose. – Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, ORNL/NUREG/TM-367, 1980.
16. *Воробьева М.И., Дегтева М.О., Сафронова Н.Г. и соавт.* Описание регистра рентгенодиагностических процедур для жителей населенных пунктов по реке Тече. Отчет. – Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Институт радиационной гигиены, University of Utah, Pacific Northwest National Laboratory. – Челябинск, 2004, 27 с.
17. *Теличко Ф.Ф.* Лучевые нагрузки при рентгенологических исследованиях. – М.: Медицина, 1976, 104 с.
18. *Рабкин И.Х., Ставицкий Р.В., Блинов Н.Н., Васильев Ю.Д.* Тканевые дозы при рентгенологических исследованиях. – М.: Медицина, 1985, 223 с.
19. *Кисельгоф И.Н.* Типовые исследования в г. Озерске: рентгенография, рентгенография (частное сообщение), 2007.
20. *Починский А.Г., Скрябин А.М., Перемышлова Л.М.* Дозы облучения населения Челябинской области за счет рентгенодиагностических процедур. // *Гигиена и санитария*, 1984, № 10, С. 61–63.
21. *Методика и техника рентгенологического исследования: Практическое пособие для рентгенлаборантов.* Под ред. *Лагуновой И.Г.* – М.: Медицина, 1969.

Поступила: 11.11.2011

Принята к публикации: 17.02.2012

**Л.А. Ильин<sup>1</sup>, И.Б. Ушаков<sup>2</sup>, М.В. Васин<sup>3</sup>**

**ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ СРЕДСТВА В СИСТЕМЕ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПЕРСОНАЛА И НАСЕЛЕНИЯ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ**

**L.A. Ilyin<sup>1</sup>, I.B. Ushakov<sup>2</sup>, M.V. Vasin<sup>3</sup>**

**Radioprotective Drugs in the System of Radiation Protection of Exposed Radiation Workers and Population in the Case of Radiation Accidents**

РЕФЕРАТ

В ранней фазе радиационной аварии на АЭС возможны наибольшие лучевые нагрузки на персонал. Для профилактики острых лучевых поражений разработан табельный радиопротектор индралин (препарат Б-190) – радиопротектор экстренного действия, который предназначен для профилактики острых лучевых поражений при воздействии большой мощности ионизирующего излучения (>1 Гр/час), прежде всего, для снижения риска смертельных исходов при аварийном облучении в дозах, вызывающих тяжелую и крайне тяжелую степень острой лучевой болезни. Ожидаемый противолучевой эффект радиопротектора для человека по фактору уменьшения дозы (ФУД) – до 1,5. Как средство неотложной противолучевой терапии предложен препарат беталеукин, являющийся рекомбинантным человеческим ИЛ-1-β, который при сочетанном применении с индралином усиливает его эффективность. В качестве противорвотного средства для купирования или предупреждения проявления первичной реакции на облучение в аптечку для персонала включен латран (ондансетрон), для защиты щитовидной железы от поражающего действия радионуклидов йода – таблетки йодида калия (по 125 мг). Для предотвращения резорбции в желудочно-кишечном тракте радионуклидов цезия и стронция в качестве табельных препаратов назначаются соответственно ферроцин и адсорбар или альгисорб. Для борьбы с инкорпорацией плутония, трансурановых элементов, щелочноземельных и редкоземельных радионуклидов применяются натрий-кальциевые и цинковые соли ДТПА (пентацин и цинкацин). Основные меры радиационной защиты населения, оказавшегося в зоне радиоактивных выпадений в результате аварии на АЭС, определяются, прежде всего, организационными мероприятиями санитарно-гигиенического характера.

**Ключевые слова:** радиопротекторы, противолучевые препараты, индралин, йодид калия, ферроцин, альгисорб, адсорбар, пентацин, цинкацин, рибоксин

ABSTRACT

Radiation workers can be exposed to most significant radiation risks during the early stage of radiation accidents at nuclear power plants. Radioprotector Indralin has been developed as a mandatory standard agent for prevention of the acute radiation injuries. Indralin (B-190), being a radioprotective drug of emergency action, is designed to prevent the acute radiation damage upon exposures to a high dose rate of ionizing radiation (>1 Gy/h) and particularly to reduce the risk of mortality from emergency exposures at the doses that cause severe and extremely severe forms of acute radiation sickness. According to the dose reduce factor (DRF), the expected radiation protective effect of the radioprotector for humans is up to 1.5. The drug Betaleukin proposed as an agent of urgent anti-radiation therapy is the recombinant human IL-1-β, cytokine pro-inflammatory pattern. It increases Indralin efficacy in case of associated application.

The antiemetic drug Latran (ondansetron) has been included in first-aid kit of personnel for prevention and arrest of primary radiation syndrome, potassium iodide tablets – for protection of thyroid gland from its injury by iodine radionuclides. To prevent resorption in the gastrointestinal tract (due to the retrograde intake from the respiratory system) of cesium and strontium radionuclides, Ferrocene and Adsobar or Algisorb are administered, correspondingly, as government-issue mandatory preparations. Sodium-calcium and zinc salts of DTPA (Pentacin and Zinkacin) are applied to control the incorporation of plutonium, transuranium elements, alkaline-earth and rare-earth radionuclides. Key radiation protection measures of the exposed population at the areas of radioactive fallouts from the accidents at nuclear power plants are primarily determined by organizational measures of a sanitary nature.

**Key words:** radioprotectors, radiation protective agents, Indralin, potassium iodide, Ferrocene, Algisorb, Adsobar, Pentacin, Zinkacin, Riboxin

Анализ пространственных и временных параметров и закономерностей развития крупномасштабной радиационной аварии на атомном реакторе позволяет выделить зоны: 1) с высокой вероятностью гибели людей и возникновения острых эффектов от поражения радиацией; 2) с вероятностью получения несмертельных доз облучения при подостром и хроническом воздействии гамма-бета-излучения от за-

грязненной радионуклидами промышленной площадки или местности при проведении аварийных работ; 3) зоны, где в связи с радиационной обстановкой невозможна или затруднена нормальная жизнедеятельность проживающего там населения; 4) зоны с осложненной санитарно-гигиенической обстановкой, где необходимы санитарно-гигиенические мероприятия.

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва.

<sup>2</sup> Институт медико-биологических проблем, Москва

<sup>3</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Москва. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

<sup>1</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia.

<sup>2</sup> Institute of Medical Biological Problems, Moscow, Russia

<sup>3</sup> State Research and Test Institute of Military Medicine, Moscow, Russia. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Радиационное поражение персонала при аварии на атомном реакторе возможно в результате внешнего облучения от высвобожденных во внешнюю среду радиоактивных материалов, контактного бета- и гамма-облучения при попадании радиоактивных веществ на поверхность одежды, тела и видимых слизистых и внутреннего облучения за счет ингаляционного поступления радиоактивных веществ (РВ) внутрь организма.

Как показывает опыт подобного рода ситуаций, главным и определяющим фактором в развитии острого лучевого поражения у персонала и аварийных работников (ликвидаторов) на ранней и промежуточной фазах аварии является внешнее гамма-облучение. В этот период основным фактором внутреннего облучения (щитовидной железы) являются короткоживущие радиоизотопы йода и йод-131.

В Российской Федерации для профилактики острых лучевых поражений принят препарат индралин (препарат Б-190) [1–5]. Этот радиопротектор экстренного действия предназначен для профилактики (ослабления) лучевых поражений при воздействии гамма- и гамма-нейтронного излучения большой мощности дозы ( $>1$  Гр/час), а также протонов высоких энергий. Препарат применяется внутрь в дозе 0,45 г (3 таблетки по 0,15 г). Действие радиопротектора начинается через 5 мин и достигает максимального эффекта через 10–15 мин. Продолжительность радиозащитного действия около одного часа. При необходимости (например, на фоне продолжающегося облучения) осуществляется повторный (через 1 ч) прием индралина в той же дозировке [6].

Ожидаемый противолучевой эффект радиопротектора для человека по фактору увеличения дозы – до 1,5 [7].

Высокий противолучевой эффект индралина подтвержден в экспериментах на семи видах животных, в том числе на собаках и обезьянах [1–3]. По сравнению с серосодержащими радиопротекторами (цистамин, амифостин) индралин хорошо переносится человеком при применении в радиозащитных дозах. Имеет большую широту терапевтического действия, чем серосодержащие радиопротекторы [8]. Противолучевые свойства радиопротектора сохраняются при сочетанном воздействии радиации и экстремальных факторов профессиональной деятельности (эмоциональный стресс, физическая нагрузка, вибрация и др.) [1–3, 9].

Индралин по механизму противолучевого эффекта относится к радиопротекторам, осуществляющим действие через клеточные рецепторы. Принадлежит к группе производных биогенных аминов. По фармакологическим свойствам относится к прямым  $\alpha 1$ -адреномиметикам. Его фармакологическое, в том

числе и противолучевое, действие блокируется  $\alpha$ -адреноблокаторами тропafenом, празосином, теразосином и аминазином [1–3, 10, 11]. Противолучевое действие радиопротектора связано с острым гипоксическим эффектом в радиочувствительных тканях, который реализуется вследствие нарушения микроциркуляции из-за резкого сокращения гладких мышц прекапилляров и одновременного усиления клеточного потребления кислорода за счет прямого  $\alpha(1)$ -адренергического эффекта [1–3, 7, 12].

У человека индралин при приеме внутрь дозы 0,45 г вызывает характерный адреномиметический эффект в виде подъема артериального давления (АД) в течение полутора часов с максимумом сдвигов АД на 15–22 % в интервале 15–55 мин после приема препарата, прежде всего, за счет роста диастолического давления, обусловленного ростом периферического сопротивления кровотоку при вазоконстрикции на уровне прекапилляров, и рефлекторного на данный эффект урежения частоты сердечных сокращений до 50–60 уд/мин. При этом нарушений ритма сердечных сокращений не отмечено. В условиях тепловой (40 °С) и физической нагрузки средней тяжести отмечена тенденция к менее выраженной брадикардии и большей частоте повышения диастолического АД. Препарат не оказывает существенного влияния на функцию почек, печени и систему крови. Небольшой гипертензивный эффект индралина (по диастолическому АД до 90 мм рт. ст.) хорошо переносится здоровыми людьми. Препарат не вызывает диспептических осложнений, которые имеют место при применении серосодержащих радиопротекторов (цистамин, амифостин) [2, 3, 13].

Индралин не проникает через гематоэнцефалический барьер, не снижает работоспособность человека, оцениваемую по сдвигам в деятельности нейромоторного аппарата (способность к динамической работе, статическая выносливость, тремор покоя и движения, сенсомоторная реакция). Радиопротектор не снижает переносимость тепловых нагрузок в пределах 40 °С при выполнении физической нагрузки средней тяжести, не снижает и переносимость факторов физического труда (продольные и поперечные перегрузки, гипоксическая гипоксия, вибрация и вестибулярные нагрузки) [2, 3]. По результатам эргономических исследований, индралин не влиял на работоспособность оператора по управлению в режиме одномерного компенсаторного слежения с регистрацией ошибок управления, не изменял точность и качество пилотирования летательным аппаратом по дисперсии управляющих движений в поперечном и продольном каналах управления [2, 3, 14].

В условиях острого интенсивного гамма-облучения в ближайшие часы у пораженных возможна ма-

нифестация первичной реакции на облучение. Для купирования или ослабления рвоты у пострадавших на этапах эвакуации в порядке оказания неотложной врачебной помощи назначаются противорвотные препараты центрального механизма действия. Для этих целей в РФ принят табельный препарат латран (ондансетрон) [3, 5, 13, 15].

В качестве средства экстренной противолучевой терапии предложен препарат беталейкин, являющийся рекомбинантным человеческим ИЛ-1-β [16], который при сочетанном применении с индралином усиливает эффективность радиопротектора [17]. Беталейкин – цитокин провоспалительного ряда, который при применении в первые часы после облучения усиливает клеточную пролиферацию и дифференциацию пораженной кроветворной системы, снижает выраженность пострadiaционной лейкопении и тяжесть клинического проявления костномозгового синдрома острой лучевой болезни [16, 18]. Беталейкин вводится подкожно в дозе 1 мкг (содержимое ампулы 1 мкг разводят в 1 мл стерильного изотонического 0,9 %-го раствора хлорида натрия) в пределах 2 ч после облучения. Побочными эффектами применения беталейкина является озноб и повышение температуры тела в течение 2–3 ч и формирование инфильтрата и покраснения кожи через 4–6 ч в месте его введения. Крайне редко возможны аллергические реакции. Беталейкин противопоказан при лихорадочных состояниях, выраженной гипотонии, шоке и комбинированных поражениях (облучение + травмы и термические ожоги), поскольку в данном случае возможно усиление тяжести проявления поражения [16].

При проведении аварийных работ в условиях пролонгированного воздействия низкоинтенсивного излучения на радиоактивно загрязненной местности при прогнозируемых поглощенных дозах радиации порядка 150–250 мЗв назначают средства субстратной терапии, способствующие ускорению пострadiaционных репаративных процессов в организме. В этих целях рекомендовано применение рибоксина, аминотетравита, тетрафолевита, глутамевита, ундевита и др., ввиду наличия в этих препаратах витаминов-антиоксидантов: аскорбиновой кислоты, рутина, витамина Е, β-каротина, а также группы витаминов В. В этих условиях важно обеспечить полноценное, обогащенное витаминами и полноценными животными белками питание. Положительный эффект медикаментозных лечебно-профилактических мероприятий полностью реализуется через неделю и продолжается до двух недель после его прекращения [2, 13, 19, 20].

Как уже отмечалось, среди радиоактивных продуктов выброса аварийной АЭС наибольшее значе-

ние на ранней и промежуточной фазах аварии представляют радиоизотопы йода. Их основная радиологическая опасность для персонала и ликвидаторов обусловлена ингаляционным поступлением внутрь организма и инкорпорацией в щитовидной железе. Поэтому одним из обязательных элементов и эффективных мер в системе радиационной защиты является немедленное осуществление так называемой йодной профилактики для персонала и прибывающих на объект аварийных работников [4, 5, 15, 21, 22].

Как известно, препараты стабильного йода в соответствующих дозировках обеспечивают блокаду синтеза тироксина в щитовидной железе (феномен Вольфа–Чайкова), тем самым предотвращая участие радиоактивных изотопов йода в процессе йодирования при синтезе этого гормона [13, 19, 21–24]. Стабильный йод в виде таблетки йодида калия в дозировке 125 мг (для взрослых), принятой однократно и своевременно, почти полностью блокирует инкорпорацию радиоактивного йода в щитовидную железу и сохраняет защитный эффект в течение суток [21, 22].

Эффективность йодида калия по критерию снижения поглощенной дозы облучения щитовидной железы находится в следующих пределах: при применении препарата за два часа до ожидаемого выброса (при объявлении угрожаемого положения) либо практически сразу после аварии блокада щитовидной железы стабильным йодом обеспечивает практически полную защиту этого органа от облучения. При применении препарата через один, максимум через два часа после ингаляции радиойода дозовая нагрузка на щитовидную железу уменьшается на 75 %, а после приема через пять часов – до 50 %. Применение препаратов стабильного йода в более поздние сроки (спустя восемь и более часов) становится безрезультатным, т.к. основное количество поступившего радиойода в организм поглощается в щитовидной железе, а его стабильный аналог не влияет на декорпорацию радионуклида из критического органа [21, 22].

Наш опыт работ в Чернобыле [23] и результаты непосредственных исследований на промплощадке ЧАЭС с участием более 300 аварийных работников позволил установить тот важный факт, что, кроме радиоизотопов йода, реальные уровни ингаляционного поступления в организм других радионуклидов во вдыхаемом воздухе: осколочных изотопов, продуктов нейтронной активации, изотопов плутония и транс-плутониевых элементов – в подавляющем большинстве случаев находились в пределах аварийных регламентов. При этом реализованные дозовые нагрузки (оцененные по измеренным концентрациям радиоактивных веществ в воздухе и по содержанию в организме) не превышали допустимых годовых величин

[24]. Эти результаты подтверждают, что при радиационных авариях на стационарных и транспортных атомных реакторах, связанных с выбросом радиоактивных материалов во внешнюю среду, наиболее значимым из компонентов внутреннего облучения в результате ингаляционного поступления являются радионуклиды йода.

Тем не менее, в экзотических аварийных ситуациях, например, на радиохимических предприятиях, хранилищах жидких радиоактивных отходов и других объектах, когда уровни и изотопный состав выбросов неизвестны или отличаются от «обычных» выбросов при аварии на атомных реакторах, после эвакуации пострадавших в лечебные специализированные учреждения и проведения там соответствующих радиометрических измерений, включая использование счетчиков излучения человека (СИЧ), предусмотрено при соответствующих показаниях назначение средств снижения инкорпорации указанных радионуклидов в организме. К их числу относятся так называемые комплексоны — химические соединения, образующие растворимые, недиссоциируемые в организме комплексные хелаты со многими металлами и элиминируемые через органы выделения. Среди этих соединений наибольшее распространение получили препараты на основе полиамино-полиуксусных кислот и, в частности, диэтилтриаминапентауксусной кислоты (ДТПА) в виде натрий-кальциевых и цинковых солей (пентацин, цинкацин) [25]. Эти препараты образуют устойчивые комплексы с радиоактивными изотопами щелочноземельных и редкоземельных элементов, с трансураниевыми и трансплутониевыми элементами и др. [27]. Для борьбы с инкорпорацией плутония, трансплутониевых и осколочных радионуклидов (кроме цезия и стронция) пентацин или цинкацин назначают ингаляционно в виде высокодисперсных аэрозолей или внутривенно по разработанным схемам применения [5, 15].

В порядке оказания неотложной помощи для поглощения радиоактивных изотопов цезия и стронция в желудочно-кишечном тракте (в результате ретроградного поступления из органов дыхания) назначается соответственно ионообменный сорбент ферроцин (отечественный препарат на основе ферроцианидов); для связывания радиоактивных изотопов стронция — адсобар (активированный серноокислый барий), альгисорб (на основе альгиновой кислоты) или полисурьмин (кремнесурьминоокислый катионит). Натуральные пектинсодержащие вещества являются малоэффективными средствами оказания неотложной помощи [27]. Следует иметь в виду, что для персонала и аварийных работников алиментарный путь поступления радиоактивных веществ внутрь организма с пищевым рационом не играет сколько-ни-

будь значимой роли, в отличие от населения, проживающего в зонах, подвергшихся радиоактивному загрязнению.

Одним из обязательных элементов в системе защиты персонала АЭС от наружного радиоактивного загрязнения является санитарная обработка (дезактивация) одежды и тела пострадавших, осуществляемая, как правило, после их эвакуации из очага аварии. При обнаружении радиоактивного загрязнения тела, наряду с традиционными способами обработки с помощью воды и мыла, одним из наиболее эффективных средств дезактивации кожных покровов от осколочных радионуклидов (продуктов деления урана и плутония) и трансураниевых элементов является табельное моющее средство «Защита», состоящее из высокодисперсных ионообменных смол и поверхностно-активных веществ [28, 29].

Следует отметить, что на атомных объектах Российской Федерации персонал обеспечивается индивидуальными противорадиационными аптечками, в состав которых входят следующие табельные препараты: таблетки индралина (препарата Б-190), йодида калия, ферроцина, адсобара и пакетированный порошок «Защита» [5, 13, 19].

Как известно, в результате широкомасштабной аварии на АЭС перечень срочных мероприятий в области противорадиационной защиты населения включает: укрытие, йодную профилактику и эвакуацию [30, 31]. Детальное изложение всех аспектов йодной профилактики с учетом событий в Чернобыле и рекомендаций ВОЗ отражено в последнем официальном «Руководстве по йодной профилактике в случае возникновения радиационной аварии», вышедшем в РФ в 2010 году [22].

На фоне доминирующей перманентной роли ингаляционного воздействия радионуклидов на персонал и аварийных работников значимость этого пути поступления для населения определяется временем его нахождения в проходящем радиоактивном облаке выброса с аварийной АЭС. Поэтому тот же принцип организации экстренной йодной профилактики для населения очевиден.

Вместе с тем, алиментарный путь поступления йода-131 с молоком и другими пищевыми продуктами местного производства (особенно для сельского населения) становится наиболее значимым в формировании суммарных поглощенных доз в щитовидной железе, что нашло подтверждение в многочисленных исследованиях после аварии на ЧАЭС [22]. Поэтому наиболее действенным и предпочтительным защитным мероприятием, направленным на предотвращение поступления в организм радиоактивного йода и других радионуклидов с пищевым рационом, является запрет на потребление загрязненных пищевых

продуктов (прежде всего, молока). В тех случаях, когда обеспечить питание населения «чистыми» продуктами, особенно молочными продуктами для детей младшего возраста, не представляется возможным, назначается йодная профилактика на короткий период времени (три–пять дней) до организации снабжения пострадавших районов незагрязненными пищевыми продуктами. Проблема йода-131 (период полураспада 8,1 суток) в качестве одного из основных компонентов радиоактивного загрязнения пищевых продуктов местного производства на ранней и промежуточной фазах аварии на АЭС исчезает спустя 2–2,5 месяца в связи с его радиоактивным распадом.

На этом фоне возрастает роль долгоживущих осколочных радионуклидов, прежде всего, цезия-137. В подавляющем большинстве случаев в результате выполненных санитарно-гигиенических и организационных мероприятий реальные дозовые нагрузки на население, проживавшее в районах жесткого контроля, подвергшихся наибольшему радиоактивному загрязнению, оказались в три–четыре раза меньше, чем установлено в аварийных регламентах. До последнего времени бытуют диаметрально противоположные взгляды на проблему применения для населения радиопротективных агентов или средств, обеспечивающих сорбцию в ЖКТ долгоживущих радионуклидов ( $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ) в условиях хронического воздействия низкоинтенсивного облучения [27].

Наконец, следует подчеркнуть, что в связи с аварией на японской АЭС Фукусима-1 и принятыми японской администрацией решениями по защите населения все пищевые продукты, в которых зафиксировано радиоактивное загрязнение на уровне или несколько выше рутинных санитарных норм (которые, как известно, рассчитаны на допустимое техногенное загрязнение в условиях безаварийной работы атомных объектов), были запрещены к продаже и употреблению. Напомним, что указанные нормативы радиоактивного загрязнения пищевых продуктов основаны на эффективной дозе облучения человека, равной 1 мЗв в год, когда никаких защитных мероприятий, кроме радиационного контроля, не требуется. Такой подход весьма дискусионен, хотя бы потому, что в зонах радиоактивного загрязнения, где прогнозируемая годовая мощность дозы будет несколько выше 1 мЗв – по чисто формальным соображениям – необходимо эвакуировать население.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Васин М.В.* Поиск и исследование новых эффективных средств фармакохимической защиты организма от поражающего действия ионизирующего излучения в ряду индолилалкиламинов. Дисс. докт. мед. наук. – М., 1977, 510 с.
2. *Васин М.В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений. – М.: РМАПО, 2006, 340 с.
3. *Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и соавт.* Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. – М.: Изд-во МЗ РФ, 1994, 435 с.
4. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения. Под ред. *Л.А. Ильина*. – М.: Энергоиздат, 1992, 110 с.
5. Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях. Руководство под ред. *Л.А. Ильина*. – М.: ФГУ ВЦМК «Защита» Росздрава, 2005, 524 с.
6. Инструкция по применению препарата Б-190. Регистрационный номер: Р № 002437/02-2003.
7. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В.* Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 2–3, С. 238–248.
8. *Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В.* Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1997, **37**, № 6, С. 896–904.
9. *Ушаков И.Б., Абрамов М.М., Хунандов Л.Л., Зуев В.Г.* Радиопротекторы и гипоксия: механизмы комбинированной защиты – М.: Вооружение. Политика. Конверсия, 1996, 152 с.
10. *Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и соавт.* К механизму противолучевого действия индралина. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1996, **36**, № 1, С. 36–46.
11. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю.* К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2001, **41**, № 3, С. 307–309.
12. *Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и соавт.* Роль вазоконстрикторного эффекта в реализации противолучевых свойств индралина в опытах на собаках. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1997, **37**, № 1, С. 46–55.
13. *Васин М.В.* Противолучевые лекарственные средства. – М.: РМАПО, 2010, 180 с.
14. *Ушаков И.Б., Давыдов Б.И., Солдатов С.К.* Человек в небе Чернобыля. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1994, 168 с.
15. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. Под ред. *Л.А. Ильина и В.А. Губанова*. – М.: Издат, 2001, 751 с. – пер. на японский язык, Изд-во NASHIN, 2002. – Пер. на англ. язык, Isdat Publisher, 2004.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата беталейкина (Р № 000222/01 от 20/12/2007).

17. Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Аксенова Н.В. и соавт. Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1 $\beta$  на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2010, **50**, № 4, С. 475–480.
18. Рожественский Л.М., Коровкина Э.П., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  (беталейкина) для экстренной терапии острой лучевой болезни тяжелой степени у собак. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 2, С. 185–194.
19. Васин М.В. Медицинские аспекты радиационных катастроф (Лекция). – М.: РМАПО, 2008, 76 с.
20. Владимиров В.Г., Гончаров С.Ф., Легеза В.И., Аветисов Г.М. Радиологические аспекты медицины катастроф. – М.: ВЦМК «Защита», 1977, 219 с.
21. Ильин Л.А., Архангельская Г.В., Константинов Ю.О., Лихтарев И.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. – М.: Атомиздат, 1972, 270 с.
22. Руководство по йодной профилактике в случае возникновения радиационной аварии. Методические рекомендации. – М.: Федеральное медико-биологическое агентство, 2010, 44 с.
23. Wolf J., Chaikoff I.L. Inhibitory action of excessive iodide upon synthesis of diiodotyrosine and thyroxine in thyroid gland of normal rat. // Endocrinology, 1948, **43**, P. 174–179.
24. Eng P.H., Cardona G.R., Fang S. L. et al. Escape from acute Wolff–Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. // Endocrinology, 1999, **140**, No. 8, P. 3404–3410.
25. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. 2-е изд., испр. и доп. – М.: НПП «ALARA», 1996, 472 с.
26. Попов В.И., Кочетков О.А., Молоканов А.А. и соавт. Формирование доз внутреннего облучения для персонала Чернобыльской АЭС и командированных в 1986–1987 гг. // Мед. радиол., 1991, **36**, № 2, С. 33–41.
25. Ильин Л.А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. – М.: Атомиздат, 1977, 256 с.
26. Ильин Л.А., Норец Т.А., Швыдко Н.С., Иванов Е.В. Радиоактивные вещества и кожа (метаболизм и дезактивация). – М.: Атомиздат, 1972, 304 с.
27. Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. Т. II. Радиационные поражения человека. – М.: ИЗДАТ, 2001, 432 с.
28. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная безопасность и защита. Справочник. – М.: Медицина, 1996, 336 с.
29. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09

Поступила 05.12.2011.

Принята к публикации: 17.02.2011.

**С.Б. Алиева<sup>1</sup>, С.И. Ткачев<sup>1</sup>, И.С. Романов<sup>1</sup>, И.А. Задеренко<sup>2</sup>**

**ВАРИАНТЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГЛОТКИ**

**S.B. Alieva<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>1</sup>, I.S. Romanov<sup>1</sup>, I.A. Zaderenko<sup>2</sup>**

**Options and Results of Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Pharynx**

РЕФЕРАТ

**Цель:** Сравнительная оценка эффективности трех вариантов химиолучевой терапии плоскоклеточного местно-распространенного рака глотки.

**Материал и методы:** В течение 1998–2007 гг. проведено лечение 258 больных плоскоклеточным раком глотки III–IV стадии. В зависимости от методики лечения больные распределены на три группы: с применением индукционной ( $n = 68$ ), индукционно-одновременной ( $n = 106$ ) и одновременной ( $n = 84$ ) химиолучевой терапии. Использованы два лекарственных препарата: 5-фторурацил и цисплатин. В первые четверо суток вводился 5-фторурацил по 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 часа, в режиме непрерывной инфузии, а также цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно на четвертый день. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе по 2 Гр ежедневно до СОД 68–72 Гр в режиме расщепленного курса.

**Результаты:** Пятилетняя и безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта химиолучевой терапии составила 38,5 ± 8 % и 53,3 % (I вариант), 54,3 ± 7,5 % и 56,1 % (II вариант) и 56,7 ± 7,7 % и 64 % (III вариант) соответственно.

**Выводы:** Перспективными вариантами химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки являются индукционно-одновременная и одновременная химиолучевая терапия.

**Ключевые слова:** рак глотки, химиолучевая терапия, спасительные операции

ABSTRACT

**Purpose:** Comparative evaluation of the effectiveness of the three chemoradiotherapy options for locally advanced squamous cell cancer of the pharynx.

**Material and methods:** In 1998–2007, 258 patients with squamous cell carcinoma of the pharynx in stage III–IV were treated. Depending to the methods of treatment, patients were divided into three groups: induction ( $n = 68$ ), induction-concurrent ( $n = 106$ ) and concurrent ( $n = 84$ ) chemoradiotherapy. We used: 5-Fluorouracil and Cisplatin. At days 1, 2, 3, and 4 1000 mg / m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil were administered; Cisplatin at dosage of 100 mg/m<sup>2</sup> was administered in day 4. Radiation therapy was performed at linear accelerator with daily fraction of 2 Gy, to total dose of 68–72 Gy, split course.

**Results:** According to the results of our studies, five-years and disease-free survival were 38.5 ± 8 % and 53.3 % (group I), 54.3 ± 7.5 % and 56.1 % (group II), 56.7 ± 7.7 % and 64 % (group III).

**Conclusion:** A promising option for chemoradiotherapy of locally advanced squamous cell cancer of the pharynx is the induction-concurrent or concurrent chemoradiation therapy.

**Key words:** cancer of the pharynx, chemoradiotherapy, salvage surgery

**Введение**

Данные клинических наблюдений и статистического анализа свидетельствуют, что более чем 60 % больных злокачественными новообразованиями головы и шеи поступают на лечение с местно-распространенными опухолями [1–6]. У 90 % из них обнаруживаются плоскоклеточные формы рака разной степени дифференцировки [7]. Возможности хирургического и/или комбинированного лечения этих больных ограничены, и большинство из них направляется на лучевую терапию. Однако и возможности лучевой терапии невелики. На основании многочисленных рандомизированных исследований показано, что пятилетняя выживаемость при этом не превышает 20–30 % [8–10].

Для оказания эффективной помощи больным этой категории в последние десятилетия интенсивно изучаются возможности одновременного и/или последовательного применения лучевой и лекарственной терапии [4,11–15]. Основанием к использованию этой программы лечения служат: возможность элиминации диссеминированных по организму опухолевых клеток; повреждение и гибель наиболее чувствительных пролиферирующих клеток опухоли с последующей лучевой терапией и /или хирургическим лечением; синхронизация клеточного деления; подавление репаративных процессов в сублетально и потенциально летально поврежденных клетках опухоли и усиление противоопухолевого эффекта [16].

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва. E-mail: drsevil@mail.ru

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

<sup>1</sup> Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. E-mail: drsevil@mail.ru

<sup>2</sup> Moscow, State Medicine-Stomatology University, Moscow, Russia.

Существует четыре варианта химиолучевой терапии: индукционная, индукционно-одновременная, одновременная и адьювантная. Наибольшее клиническое признание получили первые три варианта [4, 5, 17–19]. Адьювантная химиолучевая терапия при плоскоклеточном раке головы и шеи практически неэффективна [4, 23].

Материалы наших исследований посвящены сравнительной оценке возможностей трех вариантов химиолучевой терапии с использованием 5-фторурацила, цисплатина и современной лучевой терапии для выбора наиболее рациональной тактики лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глоточного отдела верхних дыхательных и пищеварительных путей.

### Материал и методы

В программу исследования включено 258 первичных больных плоскоклеточным местно-распространенным раком носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки III–IV стадии заболевания. Больные до на-

чала специфического лечения подвергались всестороннему клинико-рентгенологическому, радионуклидному, ультразвуковому и морфологическому исследованиям и, после консультации химиотерапевта и согласия больного, включались в программу исследования.

Среди 258 больных 213 мужчин и 45 женщин в возрасте от 27 до 70 лет. При этом в возрастной группе от 40 до 70 лет показатель заболеваемости составил 82,2 %. Плоскоклеточный рак носоглотки выявлен у 44, ротоглотки – у 110 и гортаноглотки – у 104 больных. Все больные имели местно-распространенные опухоли III (43,8 %) или IV (56,2 %) стадии заболевания. Среди них с N<sub>1</sub> – 32,2 %, с N<sub>2</sub> – 39,1 %, с N<sub>3</sub> – 9,4 %; только у 19,4 % пациентов регионарные лимфатические узлы были клинически интактны (табл. 1).

Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех больных, однако степень дифференцировки опухоли установлена у 239 (92,6 %) пациентов; у 69 (26,7 %) из них был плоскоклеточный рак высокодифференцированной формы, у 112 (43,4 %) –

Таблица 1

### Общая характеристика больных

Схема лечения		ИХЛТ	ИОХЛТ	ОХЛТ	Итого
Количество больных		68	106	84	258
Пол	Мужчины	56(82,5)	89 (84)	68 (81)	213 (82,6)
	Женщины	12 (17,6)	17 (16)	16 (19)	45 (17,4)
Возраст, годы	Медиана	51	52,5	52,5	52
	Диапазон	27–70	30–70	30–70	–
Статус по Карновскому	70 %	3 (4,4)	5 (4,7)	4 (4,7)	12 (4,6)
	80 %	11 (16,1)	30 (28,3)	25 (29,7)	66 (25,6)
	90 %	30 (41,1)	44 (41,5)	31 (36,9)	105 (40,7)
	100 %	24 (35,3)	27 (25,5)	24 (28,6)	75 (29)
Исходная локализация опухоли	Носоглотка	18 (26,5)	15 (14,2)	11 (13)	44 (17)
	Ротоглотка	31 (45,6)	43 (40,6)	36 (42,8)	110 (42,6)
	Гортаноглотка	19 (28)	48 (45,3)	37 (44)	104 (40,4)
Стадия заболевания	III	30 (44,1)	47 (44,3)	36 (42,9)	113 (43,8)
	IV	38 (55,9)	59 (55,7)	48 (57,1)	145 (56,2)
TNM	T <sub>1</sub>	9 (13,2)	8 (7,5)	–	17 (6,6)
	T <sub>2</sub>	15 (22)	13 (19,1)	12 (17,6)	40 (15,5)
	T <sub>3</sub>	21 (30,9)	41 (38,7)	48 (57,1)	110 (42,6)
	T <sub>4</sub>	23 (33,8)	44 (41,5)	24 (28,6)	91 (35,2)
	N <sub>0</sub>	7 (10,3)	21 (19,8)	22 (26,2)	50 (19,4)
	N <sub>1</sub>	16 (23,5)	39 (36,8)	28 (33,3)	83 (32,2)
	N <sub>2</sub>	33 (48,5)	39 (36,8)	29 (34,5)	101 (39,2)
N <sub>3</sub>	12 (17,7)	7 (6,6)	5 (6)	24 (9,4)	

**Примечание:**

ИХЛТ – индукционная химиолучевая терапия;  
 ИОХЛТ – индукционно-одновременная химиолучевая терапия;  
 ОХЛТ – одновременная химиолучевая терапия;  
 в скобках указаны %%

умереннодифференцированной, у 58 (22,4 %) – низкодифференцированной. Степень дифференцировки рака не установлена у 19 (7,4 %) пациентов. Клиническое состояние больных по шкале Карновского было примерно одинаковым во всех группах исследования с индексом  $\geq 70$  %.

Все больные в зависимости от последовательности применения лучевой и лекарственной терапии были распределены на три основные группы. В первой группе (68 пациентов) больные получали индукционную химиотерапию и спустя две–три недели – лучевую терапию. Во второй группе (106 пациентов) индукционная химиотерапия сочеталась с последующей одновременной химиолучевой терапией. В третьей группе все больные получали одновременную химиолучевую терапию (84 пациента).

Химиотерапия проводилась в общепринятых дозах и схемах лечения. 5-фторурацил вводился первые четверо суток по 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 часа в режиме непрерывной инфузии, цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> вводили внутривенно капельно на четвертый день на фоне интенсивной гидратации с использованием широкого спектра антиэмических препаратов, что позволило без серьезных осложнений проводить один, два и три цикла на индукционном этапе. В соответствии с программой исследования на индукционном этапе лечения (I и II варианты лечения) планировалось проведение двух циклов химиотерапии, и лишь при выраженной регрессии опухоли – третьего. При одновременном этапе проводился только один (II вариант) или два (III вариант) цикла химиотерапии. Критерием прекращения курсов химиотерапии служили частота и выраженность по-

сттерапевтических реакций и осложнений. При первом варианте химиолучевой терапии один цикл получили восемь (11,8 %), два цикла – 20 (29,4 %), три цикла – 40 (58,8 %) больных. Во втором, индукционно–одновременном варианте химиолучевой терапии один цикл индукционной химиотерапии получили 60 (56,6 %) больных, два цикла – 46 (43,4 %), на одновременном этапе все больные этой группы получали один цикл химиотерапии непосредственно перед началом лучевой терапии. При третьем варианте химиолучевой терапии все больные получали два цикла химиотерапии: один непосредственно перед началом облучения, второй после подведения к опухоли СОД 40 Гр. Медиана количества циклов химиотерапии при изучаемых вариантах исследования составила 2,4; 2,4 и 2 цикла соответственно (табл. 2).

Лучевая терапия во всех группах исследования проводилась на линейных ускорителях с пучками фотонов 6–15 МВ по 2 Гр ежедневно в условиях расщепленного курса лечения. Планирование программы облучения и топометрическая подготовка больных осуществлялись с использованием симуляторов и современной компьютерной технологии с формированием дозных полей в двух или трех взаимно перпендикулярных плоскостях тела с учетом первоначального (GTV), клинического (CTV) и планируемого (PTV) объемов облучения. После СОД 40–46 Гр и 46–60 Гр проводилось повторное топометрическое исследование, что позволяло внести коррективы в программу лучевой терапии (уменьшить размеры полей в соответствии с конфигурацией остаточной опухоли и увеличить общую СОД у 95 % до 60–72 Гр, у 80 % из них – до 68–72 Гр).

Таблица 2

### Схемы химиолучевого лечения

Химиотерапия		Кол-во больных	Химиопрепараты	Распределение больных в зависимости от кол-во циклов х/т								
Вариант х/л т	Схема х/л т			Индукционная х/т			Одновременная х/л терапия		Полное кол-во циклов х/т	Медиана циклов х/т на больного	Медиана длит-ти курса х/л т, сут	
				Кол-во циклов х/т			Общее кол-во циклов х/т	Кол-во циклов х/т				Общее кол-во циклов х/т
				1	2	3						
I	ИХЛТ	68	5 ФУ CDDP	8 (11,8 %)	20 (29,4 %)	40 (58,8 %)	168			168	2,4	122
II	ИОХЛТ	106	5 ФУ CDDP	60 (56,6 %)	46 (43,4 %)		152	106	106	258	2,4	100
III	ОХЛТ	84	5 ФУ CDDP					84	168	168	2	70

**Примечание:**

ИХЛТ – индукционная химиолучевая терапия, ИОХЛТ – индукционно–одновременная химиолучевая терапия, ОХЛТ – одновременная химиолучевая терапия, CDDP – цисплатин, 5 ФУ – 5-фторурацил, х/т – химиотерапия, х/л т – химиолучевая терапия. Стандартная длительность одного курса химиотерапии 21 сут. Стандартная длительность расщепленного курса лучевой терапии с СОД 70 Гр – 70 сут.

Регионарные лимфатические узлы в профилактических целях облучались с одного переднего поля до СОД 46–50 Гр. При наличии регионарных метастазов размерами более 4 см лучевая терапия проводилась с двух противоположащих полей (спереди и со спины) до СОД 45–50 Гр, остаточные лимфатические узлы дооблучались фотонами или электронами до СОД 60–65 Гр. Следует подчеркнуть, что по всем основным клиническим параметрам (табл. 1) больные всех групп находились примерно в одинаковых условиях. Существенным различием явилась только общая продолжительность курса химиолучевой терапии. Самый длительный курс лечения, с медианой продолжительности 122 дня, оказался у больных с индукционной химиолучевой терапией. При втором варианте химиолучевой терапии медиана составила 100 дней, а при одновременной химиолучевой терапии – 70 дней (табл. 2).

37 больным с рецидивами заболевания или остаточными опухолями выполнены спасительные операции спустя 2–24 месяца после завершения программы лечения (ни один больной не умер от осложнений в послеоперационный период). Спасительные операции в первой группе выполнены восьми из 68, во второй – 16 из 106, и в третьей группе 13 из 84 пациентов, причем 26 из них при раке гортаноглотки, 10 – при раке ротоглотки и одному больному при раке носоглотки (лимфатические узлы шеи). 19 больным произведена операция Крайла, восьми – фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи, 13 – комбинированные операции, семь из них – в связи с неэффективностью лечения после полного курса химиолучевой терапии. 221 больной получил химиолучевое лечение в самостоятельном варианте. Критериями оценки эффективности лечения служили показатели объективного клинического эффекта, частоты рецидивирования и отдаленного метастазирования, безрецидивная и общая пятилетняя выживаемость.

### Результаты и обсуждение

Больные удовлетворительно переносили все варианты химиолучевой терапии. Наиболее часто при этом наблюдались лейкоцитоз и тромбоцитопения, обширные стоматиты. Причем частота их была наименьшей при индукционном варианте химиолучевой терапии. Серьезные изменения наблюдались в основном при индукционно-одновременном и одновременном вариантах химиолучевой терапии, что объяснялось суммацией побочных эффектов от двух специфических компонентов. На этапе лучевой терапии стоматиты протекали подобно наблюдаемым при общепринятых вариантах облучения, только с некоторым их усилением на фоне применяемых ле-

карственных препаратов. В общем, посттерапевтические осложнения III и IV степени развития при изучаемых вариантах химиолучевой терапии наблюдались у 30 % и 9,9 % (I вариант), 39,3 % и 15,1 % (II вариант), 38,5 % и 17 % (III вариант) больных соответственно. Однако эти изменения, как правило, не препятствовали завершению общей программы лечения, чему значительно способствовали перерывы между циклами химиотерапии, этапами облучения с регулярно проводимыми лечебно-профилактическими мероприятиями.

Из 258 включенных в исследование больных полный курс химиолучевой терапии закончили 250 (96,9 %) пациентов, один больной умер в процессе лечения после двух циклов химиотерапии и облучения в дозе 40 Гр (III вариант). Семь больных в связи с неэффективностью лечения были подвергнуты спасительному хирургическому лечению.

Непосредственный клинический эффект химиотерапии на индукционном этапе оценен только у больных I и II групп исследования. Полный клинический эффект при этом выявлен у 2,9 %, частичный – у 44,9 %, стабилизация или прогрессирование процесса – у 16,1 % больных. Полный клинический эффект после завершения программы исследования независимо от варианта химиолучевой терапии выявлен у 137 (54 %) больных, причем по группам исследования эти показатели составили 44, 55 и 63 % соответственно (табл. 3).

Рецидивы заболевания независимо от варианта химиолучевой терапии выявлены у 41 % из 137 больных с полным клиническим эффектом спустя четыре и более месяцев после завершения лечения. Эти показатели соответственно группам исследования составили 46, 43,9 и 36 %.

Отдаленные метастазы для всей изучаемой группы больных выявлены у 20 %, причем в группе больных, получавших индукционную химиолучевую терапию, – у 22 %, индукционно-одновременную – у 23,6 % и одновременную – у 14,3 % больных (табл. 3).

Сохранение активности пораженного опухолью органа достигнуто у 32 % пациентов, в том числе у 23,5 % в группе индукционной химиолучевой терапии, у 30,2 % в группе индукционно-одновременной и у 38,1 % больных при одновременной химиолучевой терапии (табл. 3).

Поздние посттерапевтические повреждения выявлены у 23 (9,7 %) пациентов, из них у семи – остеомиелит нижней челюсти, у шести – тризм III–IV степени, у шести – перихондрит хрящей гортани и у двух – рубцово-индуративные изменения кожи и подкожной клетчатки.

Отдаленные результаты лечения рассчитаны по методике Каплан–Майера и представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Непосредственные и отдаленные результаты химиолучевой терапии  
местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки**

Варианты химиолучевой терапии	Кол-во больных	Химиопрепараты	Закончили полный курс лечения	Медиана длительности курса лечения, сут	Медиана лекарственной нагрузки	Полный эффект	Рецидивы	Отдаленные метастазы	Безрецидивная выживаемость	Сохранение органа	5 лет прожили
Индукционная ХЛТ	68	5 ФУ CDDP	68	122	2,5	30 (44 %)	14 (46 %)	15 (22 %)	16 (53,3 %)	16 (23,5 %)	38,5 ± 8 %
Индукционно-одновременная ХЛТ	106	5 ФУ CDDP	103	101	2,4	57 (55 %)	25 (43,9 %)	25 (23,6 %)	32 (56,1 %)	32 (30,2 %)	54,3 ± 7,3 %
Одновременная ХЛТ	84	5 ФУ CDDP	79	70	2	50 (63 %)	18 (36 %)	12 (14,3 %)	32 (64 %)	32 (38,1 %)	56,4 ± 7,7
Итого	258		250			137 (54 %)	57 (41 %)	52 (20 %)	80 (58 %)	80 (32 %)	49,3 ± 3 %

При этом самые худшие результаты были достигнуты при индукционном варианте химиолучевой терапии. Только  $38,5 \pm 8 \%$  больных прожили пять лет и более против  $56,4 \pm 7,7 \%$  и  $54,3 \pm 7,3 \%$  при двух других вариантах химиолучевой терапии ( $p = 0,01$ ). Результаты лечения в зависимости от исходной локализации опухоли выявили следующее: пять лет и более прожили при раке носоглотки  $60,2 \pm 6 \%$ , при раке ротоглотки –  $52 \pm 4 \%$ , при раке гортаноглотки –  $36 \pm 6 \%$ . Среди пациентов, дополнительно подвергнутых спасительным операциям, пять лет и более прожили  $60,2 \pm 10 \%$ , против  $48,7 \pm 5 \%$  при химиолучевой терапии в самостоятельном варианте. Общая пятилетняя выживаемость независимо от варианта лечения составила  $49,3 \pm 3 \%$  (рис. 1).

Таким образом, по итогам лечения предпочтение отдается индукционно-одновременному и одновременному вариантам химиолучевой терапии. В улуч-

шении результатов лечения при этом определенную роль сыграли два фактора – рациональная схема сочетания лучевой и лекарственной терапии и укорочение общей продолжительности курса лечения на 43 % и 74 % соответственно по сравнению с индукционной химиолучевой терапией (медиана длительности лечения – 70, 100 и 122 суток соответственно) (табл. 2).

Сравнительное снижение эффективности индукционной химиолучевой терапии впервые отмечено в исследованиях французских авторов [21] и впоследствии подтверждено рядом американских авторов [4, 22]. Предполагается, что в условиях пролонгированной химиолучевой терапии происходит активная репопуляция новых клонов клеток плоскоклеточного рака с нивелированием достигнутого на индукционном этапе терапевтического эффекта [4, 22, 23]. Часть опухолевых клеток при этом приобретает

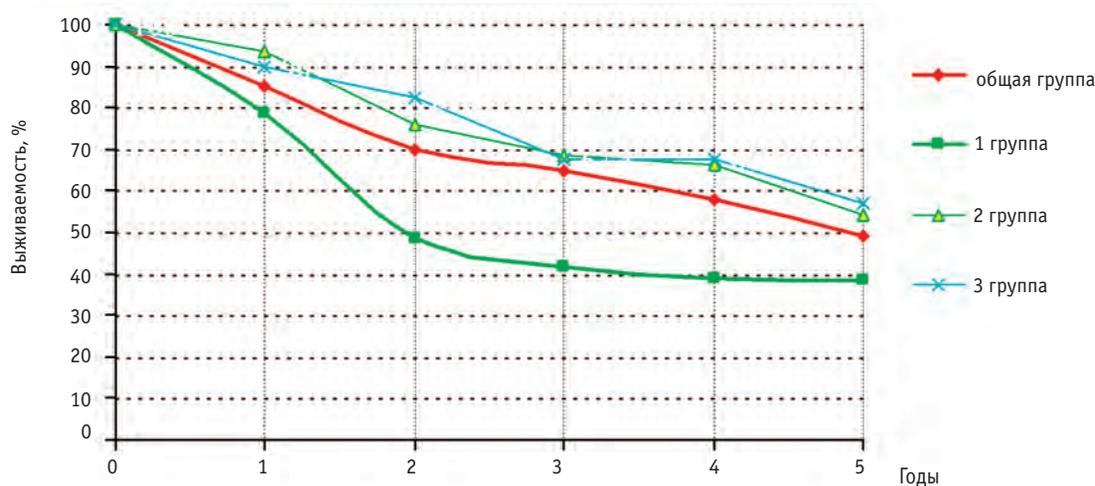


Рис. 1. Отдаленные результаты химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки независимо от варианта лечения ( $p = 0,01$ )

устойчивость к лекарственным препаратам. Кроме того, лекарственные препараты обычно проявляют слабую противоопухолевую активность относительно клоногенных опухолевых клеток [23]. В итоге при удлинении программы химиолучевой терапии наблюдается селекция наиболее резистентных клеток новообразования, и последующая лучевая терапия фактически проводится в относительно худших условиях, что, естественно, отражается на эффективности лечения.

Полученные результаты клинических наблюдений находятся в соответствии с данными литературы, а по некоторым показателям даже несколько превосходят их. Согласно результатам исследования ряда авторов [2, 19, 24–26], пятилетняя выживаемость при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи колеблется от 30 до 52 %. По результатам наших исследований, показатели пятилетней выживаемости в зависимости от варианта лечения составили  $38,5 \pm 8$  % (индукционная химиолучевая терапия) и  $60,2 \pm 10$  % (химиолучевая терапия + спасительная операция) при медиане пятилетней выживаемости  $49,3 \pm 3$  % ( $p = 0,01$ ).

### Заключение

Таким образом, сравнительная оценка эффективности трех вариантов химиолучевой терапии с использованием препаратов 5-фторурацил и цисплатин в сочетании с современными возможностями лучевой терапии свидетельствуют, что в аспекте дальнейшего улучшения результатов лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака глоточной области наиболее перспективными вариантами являются индукционно-одновременная и одновременная химиолучевая терапия. Индукционно-одновременный вариант химиолучевой терапии рационально может быть использован в плане комбинированного лечения с химиотерапией на первом этапе, с последующим хирургическим лечением на втором этапе, дополненным при необходимости лучевым методом.

Следует подчеркнуть, что для достижения высокой эффективности лечения при рекомендуемых вариантах химиолучевой терапии, прежде всего, необходимо проводить строгий отбор больных, широко использовать антиэмическую, противовоспалительную, общеукрепляющую терапии; обязательным условием является сотрудничество со специалистами по лекарственной терапии и хирургическим методам лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи. // Материалы 2-й Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» – М., 1998, С. 20–21.
2. Гладиллина И.А., Шабанов М.А., Нечушкин М.И. Современные подходы к лечению рака ротоглотки. // Практическая онкология, 2003, 4, №1, С. 45–50.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. – М., 2004, 279 с.
4. Adelstein D.J. Squamous Cell Head and Neck Cancer. – Humana Press Int., 2005, 358 pp.
5. Merlano M., Rosso R., Benasso M. et al. Alternating chemotherapy and radiotherapy vs radiotherapy in advanced inoperable small cell carcinoma – head and neck. // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 1991, 10, abst. 653, P. 35.
6. Urba S. Concurrent chemoradiation for head and neck cancer. // Proc. ASCO, 2000, 1092–9118/00/, P. 215–218.
7. Алиев Б.М., Гарин А.М., Кошалиев Э.Ш. Сравнительная оценка эффективности лучевого и химиолучевого лечения рака носоглотки III–IV стадий. // Мед. радиол., 1987, 32, № 7, С. 25–29.
8. Bourhis J., Lapeyre M., Rives M. et al. Very accelerated radiotherapy in HNSCC: Results of the GORTEC 94–02 randomized trial. // Proc. ASCO, 19, 2000. abst. 1627, P. 412 a.
9. Fu K.K., Pojak T.F., Trotti A. et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, 48, No. 1, P. 7–16.
10. Staar S., Rudat V., Dietz A. et al. Hyperfractionated (HF) accelerate (ACC) radiochemotherapy (RCT) versus HF (ACC) radiotherapy (RT) in advanced head and neck (HN) cancer. A multicentre randomized German trial. // Proc. ASCO, 19, 2000, abst. 1628, P. 67.
11. Виноградов В.М. Основные принципы химиолучевой терапии. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004, С. 329–330.
12. Матякин Е.Г., Алиева С.Б., Задеренко И.А., Жарков О.А. «Спасительные» операции при остаточных и рецидивных опухолях после химиолучевой терапии у больных раком глотки. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2009, 2, № 2 (прил.1), С. 70.
13. Романов И.С., Купчан Д.З. Применение цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. // Современная онкология, 2008, 10, № 2, С. 3–10.

14. *Ткачев С.И.* Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований // III съезд онкологов и радиологов СНГ.– Минск, 2004, С. 353–355.
15. *Alferov V.V., Alieva S.B., Zak E.M., Manzuk L.V. et al.* (PCT) with leucovorin and radiotherapy (RT) for locally advanced laryngeal cancer (T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). // 7<sup>th</sup> Internat. Congress on Anticancer Treatment, Abst. Paris, 1997, P. 221.
16. *Peters L.J. Withers H.R.* Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer – the time factor. // Int. J. Radiat. Biol. Phys., 1997, **39**, No. 2, P. 831–836.
17. *Afonso-Afonso F.J., Sucre C.E., Perez J.R.* Induction chemotherapy (IC) with paclitaxel (P), cisplatin (C) and 5FU followed by concomitant radiochemotherapy (RC) in locally advanced head and neck cancer (HNC). // Proc. ASCO, **19**, abst. 1691. P.134.
18. *Bhupalam L., Paris K.J., Flynn M.B. et al.* A phase II trial of weekly paclitaxel/carboplatin chemotherapy with concomitant radiation in patients with locally advanced head and neck cancer, followed by either three cycles of adjuvant paclitaxel/carboplatin or surgery. // Proc. ASCO, 2000, **19**, abst. 1688, P. 427 a.
19. *Bonner J.A., Yarari P.M., Giral Y. et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. // N. Engl. J. Med., 2006, **354**, No. 6, P. 567–578.
20. *Haines J., Bosl G., Pfister D. et al.* Very high-dose cisplatin with bleomycin infusion as initial treatment of advanced head and neck cancer. // J. Clin. Oncol., 1987, **5**, No. 4, P. 1594–1600.
21. *Bourhis J., Pignon J.P., Designe L. et al.* Meta-analysis of chemoradiotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): (1) locoregional treatment vs same treatment + chemotherapy. // Proc. ASCO, 1998, **17**, No. 2, abst. 1486. P. 386a.
22. *Rischin D.* Induction chemotherapy in head and neck. // In: “Squamous Cell Head and Neck Cancer”. Ed. *D.J. Adelstein*. – Human Press, 2005, P. 165–171.
23. *Fu K.K.* Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. // Cancer, 1985, **55**, No. 4, P. 2123–2130.
24. *Vermorken J.B., Remenar E., Herpen C.* Cisplatin, Fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. // N. Engl. J. Med., 2007, **357**, P. 1695–1704.
25. *Posner M.R., Wirth L., Tishler R.B.* The evolution of induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. // In: “Squamous Cell Head and Neck Cancer”. Ed. by *D.J. Adelstein*, 2005, P. 171–185.
26. *Martin C., Premachandra D., Montgomery P.* Still a place for induction therapy in chemoradiotherapy of advanced squamous cancer of the head and neck. // Radiother. and Oncol., 2004, **73** (s. 1), abst. 729, P. 76.

Поступила: 01.04.2011

Принята к публикации: 22.11.2011

**Н.К. Вознесенский<sup>1</sup>, Ю.А. Кураченко<sup>1</sup>, Е.С. Матусевич<sup>1</sup>,  
Ю.С. Мардынский<sup>2</sup>, Н.Н. Вознесенская<sup>2</sup>**

## **РАДИОНУКЛИДНАЯ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКА ПРИ МЕТАСТАЗАХ В ПОЗВОНОЧНИКЕ**

**N.K. Voznesensky<sup>1</sup>, Yu.A. Kurachenko<sup>1</sup>, Eu.S. Matusevich<sup>1</sup>,  
Yu.S. Mardynsky<sup>2</sup>, N.N. Voznesenskaya<sup>2</sup>**

### **Radionuclide Vertebroplasty of Spinal Metastases**

#### РЕФЕРАТ

**Цель:** Расчетным путем обосновать и выбрать радионуклид (бета-излучатель или гамма-излучатель с «мягким» спектром) для новой терапевтической технологии – радионуклидной вертебропластики. Рассчитать дозные поля и активности, необходимые для формирования заданной терапевтической дозы в метастатическом очаге и пограничных зонах.

**Материал и методы:** Используются общераспространенные коды MCNP и EGS Монте-Карло-моделирования вместе с библиотеками данных, а также ядерно-физические характеристики радионуклидов из публикации ICRP-38.

**Результаты:** Определены четыре радионуклида:  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{169}\text{Yb}$ , – для которых приводятся распределения доз при выбранной модели метастатического очага и необходимые активности и которые по совокупности характеристик более всего подходят для радионуклидной вертебропластики.

**Ключевые слова:** метастазы в позвоночнике, вертебропластика, введение радионуклида, дозные поля

#### ABSTRACT

**Purpose:** To make a computational choice of the appropriate radionuclide for the new therapeutic technology, namely, for radionuclide vertebroplastics. It can be the beta emitter or gamma emitter (of low energy radiation). To calculate dose fields and necessary activities of radiopharmaceuticals for specific value of dose prescribed in the metastatic lesions.

**Material and methods:** The widespread Monte-Carlo codes, MCNP & EGS are used with their data libraries, as well as the ICRP-38 data on radionuclide characteristics.

**Results:** In accordance with a set of properties, three radionuclides are selected:  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{160}\text{Yb}$  &  $^{125}\text{I}$ ; their dose fields and necessary activities are represented.

**Conclusion:** The vertebroplasty of ossifluent metastatic lesions may be well combined to radionuclide therapy, symptomatic and palliative as well, by the bone cement infusion with radiopharmaceuticals.

The radionuclide of pharmaceuticals should have specific characteristics, which were established and studied here.

The list of suitable radionuclides is rather short,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{160}\text{Yb}$  &  $^{125}\text{I}$  are most appropriate.

**Key words:** metastases of the spine, vertebroplasty, incorporation of the radionuclide, dose fields

#### **Введение**

Позвоночник является наиболее частой в скелете локализацией метастатического процесса, который отмечается у 40–85 % пациентов, страдающих раком молочной железы, простаты, легкого, почек, надпочечников, щитовидной железы и другими онкологическими заболеваниями. Метастазы в позвоночник снижают качество жизни онкологических больных. Открытые операции при такой патологии возможны только при тщательном предварительном отборе пациентов [1] и сопряжены со значительными рисками и техническими сложностями. В свою очередь, применение химио- и лучевой терапии не позволяет обеспечить желательную эффективность лечения, включающую воздействие на опухолевый процесс и реабилитацию опорной функции позвоночника [2]. Лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника требует новых подходов и решений [1–4].

Относительно простая в техническом исполнении пункционная вертебропластика обеспечивает эффективную стабилизацию пораженного сегмента позвоночного столба и обладает высокой симптоматической эффективностью [5, 6]. Однако через полгода эффект вертебропластики сохраняется лишь у 1/3 больных, поражение позвоночника у которых характеризуется единичными метастазами I, II, III, реже IV типов распространения по классификации К.Томита [7]. При обширном и/или многофокусном распространении процесса эффективность вертебропластики носит кратковременный характер. При этом метастазы имеют тенденцию к продолженному росту по периферии введенного в тело позвонка костного цемента (цементного ядра) и в сторону позвоночного канала, что приводит к усилению болевого синдрома и появлению неврологического дефицита [6]. Вместе с тем отмечено, что введение костного цемента в очаги метастатического поражения у ряда больных с единичными метастазами I–IV типов по

<sup>1</sup> Институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, Обнинск.  
E-mail: ykurachenko@mail.ru

<sup>2</sup> Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Обнинск. E-mail: nikwo@mail.ru

<sup>1</sup> Institute of Nuclear Power Engineering in National Research Nuclear University MPhI, Obninsk, Russia. E-mail: ykurachenko@mail.ru

<sup>2</sup> Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia.  
E-mail: nikwo@mail.ru

Таблица 1

**Элементный состав материала источника (1) и окружающей костной ткани (2)**

Плотность, г/см <sup>3</sup>	Массовая доля элемента									
	H	C	N	O	P	S	C	K	Ca	Ba
1,29	0,092	0,50	0,022	0,30	0,018	0,006	0,0008	0,0008	0,039	0,020
1,65	0,092	0,39	0,033	0,42	0,020	0,002	0,001	0,001	0,044	–

Tomita сопровождается замедлением опухолевого роста [5]. Этот факт косвенно свидетельствует о гипертермическом процессе, возникающем при полимеризации основного компонента костного цемента – полиметилметакрилата, в виде воздействия на опухолевую ткань, когда она может нагреваться на десятки градусов за несколько минут. Принимая во внимание общеизвестный факт цитотоксического синергизма термического и радиационного воздействия на клетки [8], весьма перспективным направлением лечения при метастазах представляется разработка метода комбинированного терморadiационного воздействия путем минимально инвазивной доставки радионуклида в составе костного цемента в метастатический очаг опухолевого роста в теле позвонка.

Цель исследования — расчетное дозиметрическое обоснование принципиально новой терапевтической технологии радионуклидной вертебропластики позвонка с остеолитическим метастатическим очагом, а также определение необходимой активности применяемого радионуклида.

**Материал и методы**

**Модель источника.** Под термином «источник» далее понимается объем, заполненный костным цементом, содержащим радионуклид.

Для выявления основных особенностей формирования дозных полей принята простейшая геометрическая модель источника и окружающей среды – «шар в шаре». Радиус шара, содержащего костный цемент с радионуклидом, выбран равным 1 см, внешний радиус сферического слоя, моделирующего окружающую костную ткань, выбран равным 3 см.

Материал внутреннего шара – однородная смесь материала литического метастаза (60 % масс.) и материала костного цемента. Состав материала метастаза (плотность 1,44 г/см<sup>3</sup>) получен в частном сообщении, состав модельного костного цемента принят в соответствии с [9] для наиболее распространенного цемента Simplex P, содержащего:

– 75 % метилметакрилат-стирол-кополимера для прочности;

– 15 % полиметилметакрилата для необходимых технологических свойств и

– 10 % сульфата бария для обеспечения рентгеноконтрастности.

Здоровая костная ткань имела общепринятый состав при плотности 1,65 г/см<sup>3</sup>. Элементный состав материала источника и окружающей костной ткани представлен в табл. 1.

Предполагается, что радионуклид равномерно распределен по объему источника. При выполнении работы в той или иной степени была рассмотрена вся номенклатура радионуклидов, которые в принципе могли бы быть использованы для заявленной цели, представленная главным образом в основополагающей публикации [10]. В табл. 2 показаны наиболее подходящие в нашем случае радионуклиды и их основные свойства как излучателей. Эти радионуклиды производятся (или планируются к производству) на реакторах в РФ. Все представленные радионуклиды применяются в ядерной медицине. Выбор радионуклидов определялся следующими требованиями:

- преимущественно β-излучатель, допустимо относительно «мягкое» γ-излучение;
- приемлемый период полураспада;
- стабильный дочерний радионуклид,
- возможность реализовать необходимую активность;
- потенциальная доступность.

**Расчетная технология.** При выполнении работы применялся программный код MCNP [11]. Комплекс MCNP (Monte Carlo N-Particle Transport Code System) в настоящее время является наиболее широ-

Таблица 2

**Основные радиационные свойства отобранных радионуклидов**

Радионуклид	Период полураспада, сут	Дочерний нуклид (все стабильные)	Радиационный выход, МэВ/распад	
			фотонное излучение	β-излучение
<sup>90</sup> Y	2,67	<sup>90</sup> Zr	1,69E-06	0,935
<sup>188</sup> Re	0,708	<sup>188</sup> Os	5,73E-02	0,778
<sup>32</sup> P	14,3	<sup>32</sup> S	–	0,695
<sup>89</sup> Sr	2,10	<sup>89</sup> Y	8,45E-05	0,583
<sup>45</sup> Ca	163	<sup>45</sup> Sc	4,22E-08	0,0772
<sup>177</sup> Lu	6,71	<sup>177</sup> Hf	0,0351	0,147
<sup>192</sup> Ir	74,2	<sup>192</sup> Pt	0,602	0,559
<sup>125</sup> I	60,1	<sup>125</sup> Te	0,0420	0,0194
<sup>169</sup> Yb	32,0	<sup>169</sup> Tm	0,309	0,124

ко используемым кодом метода Монте-Карло, реализующим различные схемы ускорения расчетов. По своей универсальности и эффективности код MCNP находится вне конкуренции (особенно для задач радиобиологии и ядерной медицины) среди программ расчета переноса излучений методом Монте-Карло.

Расчет дозных полей в биологической ткани осуществлялся по следующим технологиям, проверенным и верифицированным большим опытом проведения подобных расчетов:

- для «чистых»  $\beta$ -излучателей решалась задача с детально заданным спектром  $\beta$ -частиц в качестве источника, взятым из [10]; при расчете транспорта электронов учитывались генерация и транспорт тормозного и характеристического излучения и последующие процессы генерации и транспорта вторичных электронов;

- для «чистых»  $\gamma$ -излучателей (не представленных в табл. 2) решалась задача со спектром характеристического и  $\gamma$ -излучения [10] в качестве источника; при расчете учитывались все процессы генерации электронов (фотоэффект, Оже-электроны и др.), их последующий транспорт с генерацией и транспортом вторичного  $\gamma$ -излучения и учетом всех процессов его взаимоотношения с костной тканью;

- для «смешанных» излучателей (например,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{169}\text{Yb}$ ) последовательно решались задачи с  $\beta$ - и  $\gamma$ -источником.

Цепочки «первичное излучение  $\rightarrow$  вторичное излучение  $\rightarrow$  поглощение» отслеживались до полной

диссипации энергии. Оценки делались корректно, в рамках метода Монте-Карло, т. е. по потоку в ячейке, которая по необходимости выбиралась достаточно малой. Вся расчетная область была разбита на шаровые слои толщиной 0,1 см. Сферическая симметрия задачи позволяла получить эффективную оценку для шарового слоя с дисперсией  $\sim 0,01 \div 0,1 \%$  при вполне приемлемых затратах времени. Сказанное относится к задаче с  $\beta$ -источником, задачи с  $\gamma$ -источником решались практически мгновенно.

Тип применяемой оценки (energy deposition, выделение энергии) в случае  $\gamma$ -излучения напрямую интерпретируется как поглощенная доза, поскольку оценка нормирована на единицу массы. Для  $\beta$ -излучения рассчитывается энергосодержание во всей ячейке, поэтому для получения поглощенной дозы следует выполнить должную нормировку на массу ткани в ячейке.

Данная расчетная технология была проверена в широком круге расчетов по альтернативным методикам (по коду EGS [12] и др.).

## Результаты и обсуждение

Основные результаты расчетов суммированы на рис. 1–3. Чтобы не загромождать рисунки, данные приведены только для четырех из них: для двух преимущественно  $\beta$ -излучателей  $^{90}\text{Y}$  и  $^{188}\text{Re}$  и для двух преимущественно  $\gamma$ -излучателей  $^{125}\text{I}$  и  $^{169}\text{Yb}$ . Отбор радионуклидов из табл. 2 определялся всей совокупностью их характеристик.

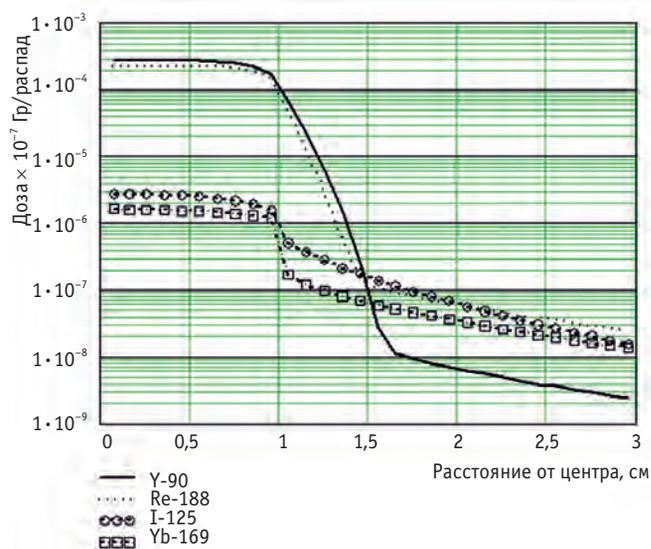


Рис. 1. Пространственное распределение поглощенной дозы, создаваемой выбранными радионуклидами (область источника выделена)

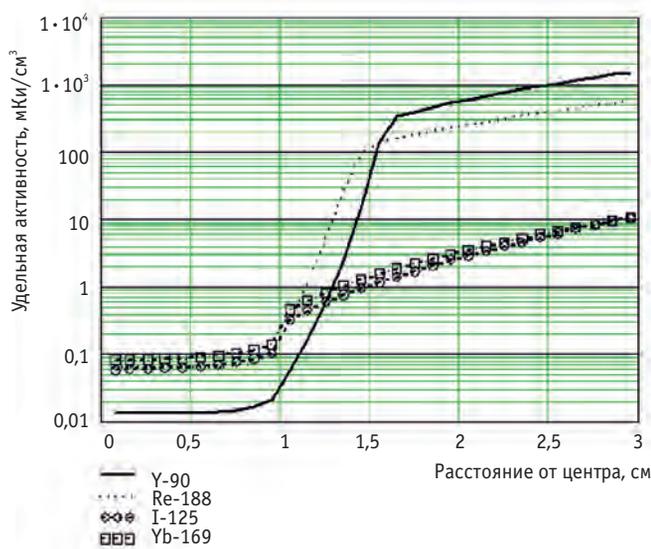


Рис. 2. Пространственное распределение удельной активности радионуклида, необходимой для обеспечения терапевтической дозы 60 Гр

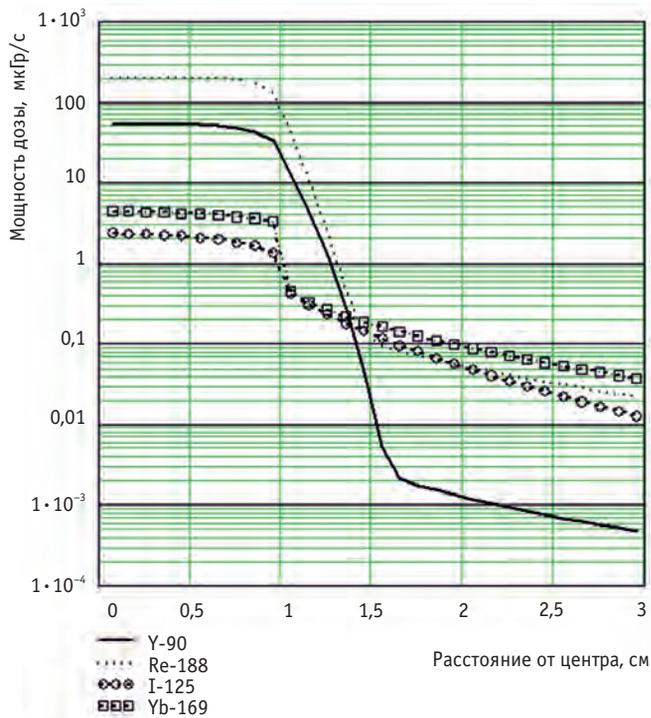


Рис. 3. Пространственное распределение средней мощности дозы при терапевтической дозе в мишени 60 Гр

Рис. 1 представляет радиальное распределение дозы для четырех радионуклидов из табл. 2. Если выбрать в качестве критерия выбора ширину полутени, т.е. толщину слоя вне источника, который обеспечивает уменьшение дозы на порядок, то для наиболее «жесткого»  $\beta$ -излучения  $^{90}\text{Y}$  ( $\bar{E}$ : 0,93 МэВ) эта полутень  $\sim 0,2$  см, а для  $^{45}\text{Ca}$  ( $\bar{E}$ : 75 кэВ) и  $^{177}\text{Lu}$  ( $\bar{E}$ : 130 кэВ) эта полутень  $\sim 0,03$ – $0,07$  см. Для практически «чистого» фотонного излучателя  $^{125}\text{I}$  полутень в нашем определении максимальна:  $\sim 0,75$  см. Отметим «хвосты» распределения вне источника, обусловленные тормозным, характеристическим и др. вторичным излучением для  $\beta$ -излучателей, а также и собственным излучением для  $\gamma$ - и «смешанных»  $\beta$ - $\gamma$ -излучателей: здесь выделяются наиболее интенсивные  $\gamma$ -излучатели  $^{192}\text{Ir}$  и  $^{188}\text{Re}$  (см. табл. 2).

На рис. 2 представлена зависимость удельной активности (на  $1 \text{ см}^3$  цемента) радионуклида в области источника  $r \leq 1$  см, необходимой для обеспечения в данной точке дозы 60 Гр. Вполне ожидаемо постоянство этой активности в пределах источника, большой градиент в области полутени и монотонный рост вне полутени. В пределах источника максимальная удельная активность требуется для  $^{188}\text{Re}$  (минимальный период полураспада в списке) и для  $^{177}\text{Lu}$ , «обогнавшего» другие нуклиды с меньшим периодом  $^{89}\text{Sr}$  и  $^{90}\text{Y}$  из-за очень «мягкого» излучения. Радионуклид  $^{125}\text{I}$  также требует относительно высокой удельной

активности, поскольку его фотонное излучение «выносит» энергию из источника. «Хвосты» распределения вне источника ранжированы вполне закономерно: минимальная активность требуется для  $^{192}\text{Ir}$  с большим периодом полураспада и «жестким» излучением; «чистый»  $\beta$ -излучатель  $^{45}\text{Ca}$  не является конкурентом в минимизации активности из-за «мягкого» излучения. «Хвосты» определяют воздействие на окружающую источник здоровую ткань, и в этом отношении радионуклиды распределены по «жесткости» излучения. Отметим, что полученные необходимые удельные активности радионуклидов вполне реализуемы в поставляемых радиофармпрепаратах.

Рис. 3 дает представление о средней мощности дозы, создаваемой вне источника (усреднение по первым пяти периодам полураспада, за которые первоначальная активность уменьшится в 32 раза). Естественно, мощность дозы зависит от времени в пределах этих пяти периодов, она будет максимальной «на старте» и в 32 раза меньшей «на финише». Но, тем не менее, из данных рис. 3 видно, что лучевая нагрузка на здоровые ткани, окружающие источник (и, тем более, на окружение пациента) будет совершенно незначительной.

В силу аддитивности всех функционалов поля излучения, полученные результаты относительно необходимой активности радионуклида и дозы могут быть легко перенормированы на произвольное значение необходимой терапевтической дозы:

$$\Phi(D_A) = \frac{D_A}{D_0} \times \Phi(D_0),$$

где:

- $\Phi(D_A)$  — новое значение характеристики (активность, доза) при новой назначенной дозе  $D_A$ ;
- $\Phi(D_0)$  — значение характеристики при назначенной дозе 60 Гр; именно эти значения приводятся на рис. 1–3.

### Выводы

1. Вертебропластика позвонка с остеолитическим метастатическим очагом вполне может сочетаться с радионуклидной симптоматической и/или паллиативной терапией посредством введения в костный цемент радиофармпрепарата.
2. Радионуклид, содержащийся в радиофармпрепарате, должен обладать специфическими ядерно-физическими характеристиками.
3. Номенклатура пригодных к использованию радионуклидов, как выяснилось, весьма невелика, по совокупности характеристик приоритетными являются  $\beta$ -излучатели  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$  и фотонные излучатели  $^{125}\text{I}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ .

4. Радиофармпрепараты, содержащие указанные радионуклиды, могут быть изготовлены с нужной концентрацией радионуклида.
5. Выбранные радионуклиды обеспечивают минимальную лучевую нагрузку на ткани, окружающие метастаз.
6. При использовании выбранных радионуклидов радиационная безопасность обеспечена как для хирурга, так и для окружения пациента после его выписки из стационара.
5. Джинджихадзе Р.С., Лазарев В.А., Горожанин А.В. и соавт. Перкутанная вертебропластика. // *Нейрохирургия*, 2005, №1, С. 36–41.
6. Мануковский В.А. Вертебропластика в лечении патологии позвоночника (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. докт. мед. наук – С-Пб., 2009, С. 45.
7. Tomita K., Kawagara N., Baba H. Total and blocspondylectomy. // *Spine*, 1997, **22**, No. 3, P. 324–333.
8. Белкина С.В., Семкина М.А., Крицкий Р.О., Петин В.Г. Математическое моделирование синергических эффектов последовательного терморационного воздействия на клетки млекопитающих. // *Радиационная биология. Радиозащита*, 2010, **50**, № 5, С. 542–547.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев М.Д., Соколовский В.А. Высокотехнологичное лечение в онкоортопедии. — Издательская группа РОНЦ, М., 2008, с. 24.
2. Валиев М.А., Мусаев Э.Р., Тепляков В.В. и соавт. Чрескожная вертебропластика в онкологии. Под ред. М.Д. Алиева., Б.И. Долгушина. — М.: ИНФРА-М, 2010, 71 с.
3. Пташников Д.А., Усиков В.Д., Корытова Л.И. и соавт. Pathological fractures of spine caused by tumor: diagnostics and treatment tactic. // First Internat. Scientific Distance Congress on Spine and Spinal Cord Surgery “InterSpine–2004”. — Saint-Petersburg, Russia, September, 2004, P. 36–38.
4. Кустов А.В., Жаринов Г.М., Рудь С.Д. и соавт. Изучение эффективности пункционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных гемангиом позвоночника. // *Мед. академ. журнал*, 2008, № 4, С. 101–114.
9. <http://osteoline.ru/products>.
10. Radionuclide Transformations. Energy and Intensity of Emissions. ICRP Publication 38. Русс. пер.: Схемы распада радионуклидов. Энергия и интенсивность излучения: Публикация 38 МКРЗ в 2 ч., 4 кн. — М.: Энергоатомиздат, 1987.
11. Briesmeister J.F. MCNP (A General Monte Carlo N–Particle Transport Code) User’s Manual. Los Alamos Nat. Lab. Report, LA–13709–M, Version 4C UC 700, April 10, 2000.
12. Kawrakow S. and Rogers D.W.O. The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport (NRCC Report PIRS-701), 2006. National Res. Council of Canada, Ottawa.

Поступила: 04.02.2012

Принята к публикации: 17.02.2012

**Н.Ю. Ефимова<sup>1</sup>, В.И. Чернов<sup>1</sup>, И.Ю. Ефимова<sup>1</sup>, Е.М. Идрисова<sup>2</sup>,  
Ю.Б. Лишманов<sup>1</sup>**

**ТОМОСЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ:  
ВЗАИМОСВЯЗЬ С КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ И СУТОЧНЫМ  
РИТМОМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

**N.Yu. Efimova<sup>1</sup>, V.I. Chernov<sup>1</sup>, I.Yu. Efimova<sup>1</sup>, E.V. Idrisova<sup>2</sup>,  
Yu.B. Lishmanov<sup>1</sup>**

**<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in the Assessment of Cerebral Perfusion in Patients  
with Metabolic Syndrome: Relationship with Cognitive Function and  
Circadian Rhythm Blood Pressure**

РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучить возможность томосцинтиграфии головного мозга в оценке церебрального кровотока у больных с метаболическим синдромом (МС), а также исследовать взаимосвязи мозговой перфузии, когнитивной функции и суточного профиля артериального давления при указанной патологии.

**Материал и методы:** В исследование включены 54 пациента с МС, которым были проведены перфузионная ОФЭКТ головного мозга, суточный мониторинг артериального давления (СМАД) и нейропсихологическое тестирование до и после гипотензивной терапии. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц сходного возраста.

**Результаты:** Результаты ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-ГМПАО у пациентов с МС показали снижение значений регионарного мозгового кровотока (рМК) в правой и левой передних теменных долях на 7,3 % ( $p = 0,003$ ) и 6 % ( $p = 0,028$ ) соответственно; в левой задней теменной области на 6 % ( $p = 0,024$ ); в правой верхней лобной доле на 8,3 % ( $p = 0,007$ ); в правой и левой височных областях на 10 % ( $p = 0,00002$ ) и 7,4 % ( $p = 0,006$ ), правой и левой затылочных долях на 8,2 % ( $p = 0,0003$ ) и 9 % ( $p = 0,00002$ ) по сравнению с контрольной группой. У больных МС через шесть месяцев комбинированной гипотензивной терапии отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивной функции, параметров СМАД и значений регионарного мозгового кровотока. Определена тесная взаимосвязь между изменениями показателей суточного профиля артериального давления, церебральной перфузии и динамикой когнитивного статуса пациентов. Так, улучшение слухоречевой краткосрочной памяти оказалось связанным с увеличением мозгового кровотока в верхних отделах левой лобной области, левой задней теменной области, в правой височной, в левой и правой затылочных долях, а увеличение показателей оптико-пространственного гнозиса позитивно взаимосвязано с усилением рМК в левой затылочной области. Установлена положительная взаимосвязь между изменением церебральной перфузии в задних отделах правой теменной доли и динамикой вариабельности диастолического артериального давления (ДАД) в ночное время, индекса времени (ИВ) гипертензии ДАД за сутки, а также динамикой уровня кровотока в нижних отделах правой лобной доли и ИВ гипертензии ДАД в течение суток ( $R^2 = 0,93$ ;  $p = 0,039$ ).

**Заключение:** Количественная перфузионная ОФЭКТ головного мозга у больных с МС позволяет диагностировать диффузные нарушения церебрального кровообращения в различных регионах головного мозга, приводящие к когнитивной дисфункции у данной категории пациентов. Комбинированная антигипертензивная терапия оказывает положительное влияние на суточный профиль артериального давления, оптимизирует функцию мозгового кровотока и улучшает когнитивную функцию у больных МС.

**Ключевые слова:** ОФЭКТ, церебральная перфузия, метаболический синдром, когнитивная функция

ABSTRACT

**Purpose:** To study <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT potentialities in assessment brain perfusion in patients with metabolic syndrome (MetS). To investigate relationship between regional cerebral blood flow (rCBF), cognitive function and circadian rhythm blood pressure in patients (pts) with MetS.

**Material and methods:** The study involved 54 patients with MetS investigate by SPECT with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, 24-hours blood pressure monitoring and comprehensive neuropsychological testing before and after hypotensive treatment. 15 pts without angiographic signs of carotid atherosclerosis, coronary artery disease and AH, neurological and psychiatric disorders were investigated as control group.

**Results:** It was revealed decrease in rCBF in MetS pts in right and left anterior parietal cortex on 7.3 % ( $p = 0.003$ ) and 6 % ( $p = 0.028$ ), correspondingly; in left posterior parietal region on 6 % ( $p = 0.024$ ); in right superior frontal lobe on 8.3 % ( $p = 0.007$ ); right and left temporal brain regions, in left and right occipital cortex on 10 % ( $p = 0.00002$ ), 7.4 % ( $p = 0.006$ ), 9 % ( $p = 0.00002$ ) and 8.2 % ( $p = 0.0003$ ), correspondingly in comparison with control group. Improvement of rCBF, 24-hours blood pressure monitoring parameters and cognitive functions after 3 months of hypotensive therapy in patients with MetS was noted.

Relationship between changes rCBF, indices of 24-hours blood pressure monitoring and dynamics of cognitive function was found. Improvement of immediate verbal memory correlated well with increase in rCBF in left superior frontal region, left posterior parietal cortex, right temporal lobe, in right and left occipital regions ( $R^2 = 0.124$ ;  $p = 0.022$ ,  $R^2 = 0.224$ ;  $p = 0.002$ ,  $R^2 = 0.214$ ;  $p = 0.002$ ,  $R^2 = 0.193$ ;  $p = 0.004$ ,  $R^2 = 0.968$ ;  $p = 0.047$ , correspondingly), in left occipital region ( $R^2 = 0.327$ ;  $p = 0.021$ ). Significant correlation was shown between dynamics of psychomotor slowing and changes of rCBF in right and left anterior parietal regions ( $R^2 = 0.50$ ;  $p = 0.001$ ), as well as with improvement of attention and increase in rCBF in right inferior frontal region, in right anterior parietal cortex, right and left posterior parietal regions ( $R^2 = 0.18$ ;  $p = 0.005$ ,  $R^2 = 0.10$ ;  $p = 0.038$ ,  $R^2 = 0.14$ ;  $p = 0.013$ ,  $R^2 = 0.12$ ;  $p = 0.023$ , correspondingly).

**Conclusion:** Our results suggest that quantitative brain <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in patients with MetS allow to diagnose diffuse cerebral perfusion disturbances in different brain regions following cognitive disorders. Combined hypotensive treatment to beneficial effect on circadian rhythm blood pressure, increases in cerebral blood flow and improves of cognitive function in patients with metabolic syndrome.

**Key words:** SPECT, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, brain perfusion, cognitive function, metabolic syndrome

<sup>1</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, Томск. E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Росздрава, Томск

<sup>1</sup> Institute of Cardiology of Tomsk Research Center, Russia.

E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

<sup>2</sup> Siberian Medical University, Tomsk, Russia

## Введение

В последние годы проблема метаболического синдрома (МС) как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний приобрела особое значение. МС, по признанию ВОЗ, представляет собой новую пандемию, распространенность которой в два раза превышает заболеваемость сахарным диабетом. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста МС на 50 % [1]. Одним из важных органов-мишеней при МС является головной мозг [2]. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [3] было показано, что у лиц с МС случаи развития ишемического инсульта наблюдаются в два раза чаще, чем в группе контроля. Артериальная гипертензия (АГ), являясь одним из компонентов МС, способствует появлению и прогрессированию сосудистой деменции [4], которая клинически проявляется в ухудшении когнитивной функции (памяти, мышления, внимания, ориентировки и т.п.) и социальных навыков и, как следствие, оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов [5].

Внедрение в клиническую практику современных методов компьютерной визуализации, в том числе компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также позитронной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позволило неинвазивным способом получать информацию о структурно-функциональном состоянии головного мозга. Однако имеются лишь единичные работы, в которых целенаправленно изучалось состояние церебральной перфузии у пациентов с МС [2], а сведения, касающиеся взаимосвязи мозгового кровообращения и когнитивной функции, практически отсутствуют.

Целью настоящей работы явилось изучение возможностей ОФЭКТ головного мозга в оценке церебрального кровотока у больных с метаболическим синдромом, а также исследование взаимосвязи мозговой перфузии, когнитивной функции и суточного профиля артериального давления при указанной патологии. Считая проницаемость гематоэнцефалического барьера для РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО 100 %-ой, мы признаем понятия «мозговая перфузия» и «церебральный кровоток» эквивалентными.

## Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с МС (средний возраст  $52,0 \pm 5,6$  лет, 20 мужчин и 44 женщины). Из них 41 человек имел высшее образование, девять — среднее, и четверо пациентов окончили восемь классов. Диагноз устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (2007) [6]. Обязательным критерием включения было наличие АГ.

Все больные прошли тщательное клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, антропометрию, лабораторные анализы крови (липидный спектр, содержание инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина, мочевой кислоты, стандартный тест толерантности к глюкозе), рентгенографию, эхокардиографию, суточный мониторинг АД. Следует отметить, что средний стаж артериальной гипертензии на момент обследования составил  $11,2 \pm 8,6$  лет. У двух (4 %) пациентов была диагностирована хроническая ишемия головного мозга I степени, а у 50 (93 %) больных — II степени.

Критериями исключения из исследования явились: симптоматические и злокачественная гипертензии; тяжелые нарушения функций печени и почек; хронические заболевания в стадии обострения; тяжелые сопутствующие заболевания; инсульт и тромбоэмболия легочной артерии в течение последних шести месяцев; ИБС; нарушения ритма сердца и проводимости; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по NYHA); эндокринологические заболевания, в том числе сахарный диабет; злоупотребление алкоголем; непереносимость и аллергические реакции на исследуемые препараты в анамнезе; беременность и лактация; прием комбинированных оральных контрацептивов.

В качестве контрольной группы были обследованы 15 лиц сходного возраста (девять мужчин и шесть женщин, средний возраст  $54,0 \pm 4,5$  лет; восемь человек имели высшее образование, пять — среднее и двое окончили восемь классов), у которых после тщательного клинико-инструментального обследования не было обнаружено атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов, ИБС и АГ, признаков недостаточности кровообращения и каких-либо неврологических или психических заболеваний.

Лечение начинали после двухнедельной отмены антигипертензивной терапии. Каждому больному к терапии верапамилом пролонгированного действия в дозе 240 мг/сут добавляли эналаприл (средняя доза по группе  $12,2 \pm 5,9$  мг). Продолжительность курса составила 24 недели активного лечения подобранными дозами препаратов, после чего повторяли план обследования.

Всем обследуемым были выполнены ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО, суточный мониторинг АД, оценка неврологического статуса и когнитивной функции до и после шести месяцев комбинированной гипотензивной терапии.

**Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга.** ОФЭКТ головного мозга выполняли на двухдетекторной гамма-камере Forte (Philips). РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО (коммерческое название — церетек LG-Nycomed) го-

товили из стандартного набора, содержащего 0,5 мг гексаметилпропиламинооксида, 7,6 мг  $\text{SnCl}_2$ , 4,5 мг  $\text{NaCl}$ , путем добавления 740 МБк  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ , разведенного в 5,0 мл изотонического раствора. Указанный РФП вводили внутривенно не позднее, чем через 10 мин после приготовления. При этом воздействие зрительных и слуховых раздражителей стремились свести до минимума.

Сцинтиграфию головного мозга проводили в 60 проекциях, в матрицу  $64 \times 64$  пиксела, с радиусом вращения детектора 25–30 см. Время экспозиции на одну проекцию составляло 20 с. Регистрацию изображений и обработку томограмм проводили на компьютерной системе JetStream (Philips).

С помощью программ выделения зон интереса оценивали локальное поглощение РФП веществом мозга по соотношению счета в исследуемой и референсной зонах интереса ( $C/C_{\text{реф}}$ ). В качестве последней использовали ипсилатеральное полушарие мозжечка [7].

Расчет значений объемного регионарного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также в полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО, представленной N. Lassen с соавт. [8], в модификации Y. Yonekura с соавт. [7]. Динамику рМК определяли как разницу величин указанного показателя, измеренного до и после лечения.

**Суточный мониторинг артериального давления.** СМАД в течение 24 часов осуществляли с помощью системы Space Labs Medical 90207 (США) и АВРМ-04 (Венгрия). Исследование проводили в амбулаторных условиях: пациенты вели привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок, способных отрицательно влиять на результаты мониторинга [9]. Анализировали следующие параметры СМАД:

- средние показатели суточного, дневного и ночного систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового давления;
- показатели нагрузки давлением — индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии за сутки, день и ночь;
- средние показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, день, ночь;
- вариабельность АД, ЧСС;
- суточный индекс (степень ночного снижения давления) (СИ);
- длительность гипотонических эпизодов (индекс времени и индекс площади гипотензии) в различные периоды суток.

**Оценка неврологического статуса и когнитивной функции.** Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование. Когнитивную функцию оценивали, используя нейропсихологические тесты по схеме А.Р. Лурия [10] и методику Д. Векслера [11]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание десяти слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), конструктивно-пространственный праксис (проба Хэда), мышление (толкование пословиц и поговорок, «сходство»), исследование пространственного мышления (проба Йеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректурная проба, «шифровка»).

Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии СО РАМН. От каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследований.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи между признаками использовали одно- или многофакторный регрессионный анализ с вычислением F-критерия Фишера. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации)  $R^2$ . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Результаты представлены как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение.

## Результаты и обсуждение

Результаты ОФЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО у пациентов с МС показали статистически значимое снижение регионарного мозгового кровотока (рМК) по сравнению с группой контроля (рис. 1, табл. 1). Снижение рМК у пациентов с метаболическим синдром было выявлено в правой и левой передних теменных долях на 7,3 % ( $p = 0,003$ ) и 6 % ( $p = 0,028$ ) соответственно; в левой задней теменной области на 6 % ( $p = 0,024$ ); в правой верхней лобной доле на 8,3 % ( $p = 0,007$ ); в правой и левой височных областях на 10 % ( $p = 0,00002$ ) и 7,4 % ( $p = 0,006$ ), правой и левой затылочных долях на 8,2 % ( $p = 0,0003$ ) и 9 % ( $p = 0,00002$ ) (табл.1).

По данным литературы, у больных МС наблюдаются выраженные исходные нарушения перфузии головного мозга, которые затрагивают затылочно-теменные, височные, височно-теменные, лобно-ви-

Таблица 1

**Регионарный мозговой кровоток у пациентов с метаболическим синдромом (мл/100г/мин)**

Область головного мозга	Контрольная группа (n = 15)		Пациенты с МС исходно (n = 54)		Пациенты с МС через 24 недели гипотензивной терапии (n = 54)	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Теменная передняя	47,7±3,7	48,9±3,2	44,9±4,0 *	45,3±3,6 **	44,6±3,1	45,9±3,8##
Теменная задняя	47,8±2,7	49,1±3,0	44,8±3,9 *	47,3±4,2	46,7±3,3###	48,6±3,2##
Лобная верхняя	48,7±3,7	49,7±3,5	47,7±8,6	45,6±4,7 **	45,8±3,8	47,3±4,1###
Лобная нижняя	50,9±2,8	50,9±3,1	47,9±7,0	48,6±3,7	49,3±3,4	50,0±4,8#
Височная	49,2±2,3	52,0±2,6	45,6±4,2 **	46,7±3,9 ***	43,8±4,0	50,7±2,1###
Затылочная	54,9±1,3	54,9±2,1	49,8±3,7 ***	50,4±3,9 ***	49,6±1,4	50,1±2,0

**Примечание:**

МС – метаболический синдром; n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.# –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями

Таблица 2

**Показатели когнитивной функции пациентов с метаболическим синдромом**

Название теста	Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Пациенты с МС исходно (n = 54)	Пациенты с МС через 24 недели терапии (n = 54)
Повторение цифр	Количество цифр	10,2±1,3	10,2±2,2	11,3±1,6
Тест «Сходство»	Количество баллов	25,8±0,6	23,0±3,0**	25,3±2,3#
Тест «Шифровка»	Количество знаков	52,3±7,6	46,5±10,2	52,4±9,3#
Корректурная	Время, с	158±48	156,7±30,6	156,8±29,2
Проба	Количество ошибок	1,8±1,1	3,5±3,1	3,1±2,7
Отыскивание чисел по таблицам Шульте	Время, с	34,8±11,1	39,3±10,4	36,6±10,1
Таблица Шульте, модифицированная	Время, с	214±39	258±60,8*	239,2±54,5
Проба на запоминание 10 слов	Количество слов, воспроизведенных после первого предъявления	5,4±1,7	4,4±1,1*	5,3±0,8#
	Количество воспроизведенных слов через 30 мин	7,8±2,2	6,5±1,8	7,8±1,4#
	Общее количество слов, воспроизведенных в 8 повторениях	64,3±10,8	55,9±7,6**	63,9±6,3#
Графическое воспроизведение 5 элементов	Количество графических фигур, воспроизведенных после первого предъявления	8,3±1,9	7,2±1,9	7,5±1,5
	Количество воспроизведенных фигур через 30 мин	8,8±1,3	7,0±2,1**	7,5±1,5
Проба Иеркса	(%)	100	92,9±11,6*	97,5±10,4#
Проба Хэда	Количество баллов	5	5±0,5	5±0,5
Проба Равена	Количество баллов	2,3±0,6	1,8±0,7*	2,2±0,2

**Примечание:**

МС – метаболический синдром; n – число наблюдений, достоверность различий:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой;# –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями

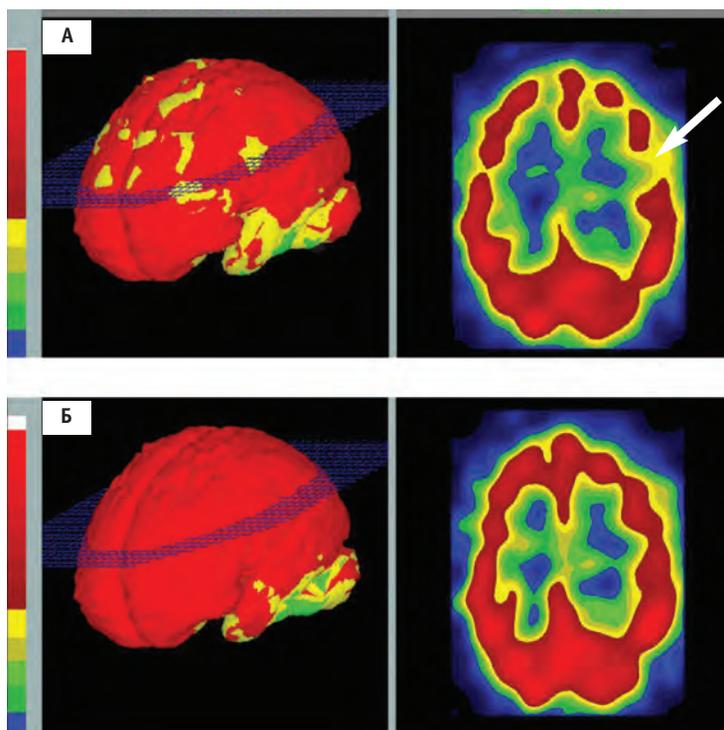


Рис. 1. ОФЭКТ головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО у пациента с МС до (А) и после (Б) гипотензивной терапии. До лечения визуализируется зона гипоперфузии в верхних отделах левой лобной области (обозначено стрелкой). После гипотензивной терапии отмечается нормализация церебрального кровотока

сочно-теменные, теменные и лобно-теменные отделы справа и слева [12].

Подобные изменения микроциркуляции при МС могут быть вызваны, как минимум, тремя причинами. Во-первых, нарушением механизмов регуляции сосудистого тонуса, приводящим к стойкому усилению вазоконстрикции и/или снижению вазодилатационного ответа [13]. Во-вторых, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, в том числе гипертрофией их гладкой мускулатуры и накоплением эластических волокон [14]. В третьих, причиной гипоперфузии может быть уменьшение плотности функционирующих капилляров в пределах данного сосудистого бассейна [15].

Как известно, сочетание АГ с МС приводит к более выраженным нарушениям церебральной перфузии вплоть до острых нарушений мозгового кровообращения [16]. При этом метаболические изменения способствуют тромбообразованию и нарушению микроциркуляции жизненно важных органов [17, 18]. Дополнительными факторами поражения мелких сосудов головного мозга при МС могут являться автономная нейропатия и дисфункция эндотелия сосудов [19].

По данным стандартного неврологического обследования, ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики. Результаты нейропсихологического тестирования показали, что у пациентов с МС наблюдалась когнитивная дисфункция, которая проявлялась в снижении показателей мышления (по результатам теста «сходство») на 10,6 % ( $p = 0,002$ ), на-

рушением слухоречевой кратковременной памяти и продуктивности запоминания на 18,5 % ( $p = 0,011$ ) и 13 % ( $p = 0,003$ ) соответственно по сравнению с группой контроля (табл. 2). Кроме того, было выявлено снижение зрительной долговременной памяти на 20 % ( $p = 0,009$ ), психомоторной скорости (по показателем модифицированного теста Шульте) на 20,3 % ( $p = 0,022$ ). Исследования оптико-пространственного гнозиса (проба Равена) и пространственного мышления (проба Йеркса) также показали достоверное снижение данных показателей на 23,5 % ( $p = 0,016$ ) и 7,1 % ( $p = 0,04$ ) соответственно (табл. 2).

По результатам СМАД у пациентов с МС было выявлено повышение среднесуточных величин САД и ДАД, а также уровня дневного и ночного САД и ДАД по сравнению с группой контроля (табл. 3). Кроме того, отмечалось увеличение показателей нагрузки давлением (индекса времени гипертензии и индекса площади гипертензии) САД и ДАД в дневное, ночное время и в течение суток. Выявлена повышенная вариабельность АД в течение дня и в ночное время. Кроме того, наблюдалось повышение пульсового давления (ПД) в ночные часы и в течение суток. При анализе суточного профиля АД у пациентов с МС было обнаружено нарушение циркадного ритма артериального давления. Так, оптимальная степень ночного снижения АД (СИ 10–20 %) (dippers) отмечено у 20 больных (38,4 %); у 24 человек (46,2 %) зафиксирована недостаточная степень ночного снижения АД ( $0 < \text{СИ} < 10\%$ ) (non-dippers); повышенная степень ночного снижения АД (снижение

Таблица 3

**Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных с метаболическим синдромом**

Показатели СМАД	Контрольная группа (n = 15)	Пациенты с МС исходно (n = 54)	Пациенты с МС через 24 недели терапии (n = 54)
Ср.-суточное САД, мм рт.ст	110,9±6,8	145,2±11,8**	125,4±12,5##
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст	69,7±5,9	89,7±8,7**	75,3±11,2##
Ср.-суточное пульсовое АД, мм рт.ст.	51±4,3	55,2±10*	50,1±1,3#
Ср.-суточная ЧСС, уд./мин	77,4±9,2	71,8±10,3*	72,5±10,7
Ср.-дневное САД, мм рт.ст	114,7±7,7	148,2±11,7**	126,3±10,6##
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст	72,6±6,0	92,8±8,7**	76,2±6,3##
Ср.-дневное пульсовое АД, мм рт.ст.	53±4,5	55,3±8,2	50,2±4,3##
Ср.-дневная ЧСС, уд./мин	77±9,1	75,7±12,0	74,0±6,8
Ср.-ночное САД, мм рт.ст	103,3±6,3	135,7±16,1**	120,5±7,6##
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст	62,3±5,2	80,2±10,0**	70,4±2,2#
Ср.-ночное пульсовое АД, мм рт.ст.	45±3,2	55,5±11,2**	50,2±1,4##
Ср.-ночная ЧСС, уд./мин	64±5,6	63,5±10,1	64,1±1,6
Суточный индекс САД, %	10,0±2,9	8,7±6,8	6,7±3,0#
Суточный индекс ДАД, %	14,0±4,4	13,8±7,1	7,2±3,1##
Временной индекс сут. САД, %	2,5±4,5	70,3±22,6**	24,5±4,5##
Временной индекс сут. ДАД	2,8±4,8	62,7±26,3**	17,4±4,3##
Временной индекс дн. САД, %	1,6±2,9	68,9±23,8**	23,9±5,5##
Временной индекс дн. ДАД, %	3,1±5,4	62,3±27,2**	17,8±4,6##
Временной индекс ноч. САД, %	4,6±7,5	76,5±27,7**	56,3±6,8##
Временной индекс ноч. ДАД, %	1,7±3,6	61,8±33,4**	37,7±6,1#
Индекс площади гипертензии сут. САД, мм рт.ст	2,4±4,8	351,1±228,4**	134,9±56,7##
Индекс площади гипертензии дн. САД, мм рт.ст	0±1,7	294,9±227,7**	99,3±16,9##
Индекс площади гипертензии ноч. САД, мм рт.ст	1,4±2,8	265,5±281,8**	93,4±20,6##
Индекс площади гипертензии сут. ДАД, мм рт.ст	2,4±2,4	230,3±156,3**	87,9±42,3##
Индекс площади гипертензии дн. ДАД, мм рт.ст	1,7±1,7	196,6±157,5**	109,1±13,3##
Индекс площади гипертензии ноч. ДАД, мм рт.ст	0,7±0,7	177,8±196,0**	98,8±7,8##
Вариабельность дн. САД, мм рт.ст	9,7±1,4	14,6±3,6**	12,6±2,5##
Вариабельность дн. ДАД, мм рт.ст	8,2±1,5	11,2±2,3**	9,3±1,4#
Вариабельность ноч. САД, мм рт.ст	9,3±1,4	12,0±3,9**	11,0±2,6
Вариабельность ноч. ДАД, мм рт.ст	7,4±1,0	8,9±2,3**	9,3±1,8

**Примечание:**\* –  $p < 0,05$ ,\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой;# –  $p < 0,05$ ,## –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями

СИ более чем на 20 %) (over-dippers) выявлена у двух человек (3,8 %), и у шести пациентов (11,5 %) обнаружено устойчивое повышение ночного АД (СИ < 0) (night-reakers). При этом оказалось, что у пациентов с устойчивым повышением ночного АД наблюдались более низкие, на 30,4 % ( $p = 0,017$ ), чем у dippers, показатели зрительной кратковременной памяти. Кроме того, у больных non-dippers отмечались снижение внимания на 13,8 % ( $p = 0,037$ ) и психомоторной скорости (по данным корректурной пробы) на 14,5 % ( $p = 0,036$ ) и на 17,2 % ( $p = 0,036$ ) (по результатам мо-

дифицированного теста Шульце) по отношению к лицам с нормальной степенью ночного снижения АД.

Через 24 недели терапии мы наблюдали статистически значимое уменьшение основных параметров систолического и диастолического АД, оцениваемых по СМАД (табл. 3). Пульсовое АД, исходно превышавшее допустимый порог в 53 мм рт.ст. [20], нормализовалось за все реферируемые периоды. Значимого влияния на вариабельность АД отмечено не было, однако вариабельность САД за сутки, которая исходно превышала допустимый порог в 15 мм рт. ст. [21], при-

шла к норме. Также было обнаружено достоверное уменьшение СИ – как САД, так и ДАД, при этом зафиксировано уменьшение количества пациентов, принадлежавших к типу “dippers” за счет увеличения числа night-peakers ( $p < 0,05$ ), эти изменения касались и систолического, и диастолического АД.

Терапия верапамилом с эналаприлом улучшала мозговую перфузию по большому спектру исследуемых зон. Увеличение уровня рМК наблюдали в нижней-лобной, височной, верхне-лобной, передне-теменной областях справа и задне-теменных долях с обеих сторон (рис. 1, табл.1).

На фоне шестимесячной терапии отмечалось улучшение внимания (тест “шифровка”), слухоречевой краткосрочной и долговременной памяти, продуктивности запоминания, мышления (по результатам теста “сходство”) и оптико-пространственного гнозиса (проба Иеркса) при  $p < 0,05$  (табл. 2).

По данным многофакторного регрессионного анализа была выявлена взаимосвязь между изменением церебральной перфузии на фоне гипотензивной терапии и динамикой когнитивного статуса. Так, улучшение слухоречевой краткосрочной памяти оказалось связанным с увеличением рМК в верхних отделах левой лобной области, левой задней теменной области, в правой височной, левой и правой затылочных долях ( $R^2 = 0,124$ ;  $p = 0,022$ ,  $R^2 = 0,224$ ;  $p = 0,002$ ,  $R^2 = 0,214$ ;  $p = 0,002$ ,  $R^2 = 0,193$ ;  $p = 0,004$ ,  $R^2 = 0,968$ ;  $p = 0,047$  соответственно), а увеличение показателей оптико-пространственного гнозиса (по результатам пробы Иеркса) позитивно взаимосвязано с усилением мозгового кровотока в левой затылочной области ( $R^2 = 0,197$ ;  $p = 0,003$ ). Достоверная обратная зависимость выявлена между динамикой психомоторной скорости (по результатам модифицированного теста Шульте) и изменением уровнем мозгового кровотока в правом и левом передних теменных регионах ( $R^2 = 0,5$ ;  $p = 0,001$ ), а также динамикой показателей внимания (по количеству ошибок при проведении теста “шифровка”) и изменением уровня рМК в нижних отделах правой лобной доли ( $R^2 = 0,18$ ;  $p = 0,005$ ), в передних отделах правой теменной доли и задних отделах правой и левой теменных областях ( $R^2 = 0,10$ ;  $p = 0,038$ ,  $R^2 = 0,14$ ;  $p = 0,013$ ,  $R^2 = 0,12$ ;  $p = 0,023$  соответственно).

Рядом исследователей нарушения цереброваскулярной ауторегуляции и перфузии головного мозга предположительно рассматриваются в качестве одного из звеньев патогенеза нейрокогнитивной дисфункции при повышенном артериальном давлении [22]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют утверждать, что именно нарушение церебральной перфузии является одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных с МС. Отдельные составляющие ме-

таболического синдрома сами по себе могут оказывать негативное влияние на церебральную перфузию и, как следствие, на когнитивную функцию. Так, артериальная гипертензия [22], дислипидемия [24] и гиперинсулинемия [25] увеличивают риск развития деменции и когнитивных нарушений. Более того, у больных с МС выявляется повышенная склонность к тромбообразованию [18]. Данный факт обусловлен увеличением содержания фибриногена и повышением активности ингибитора тканевого плазминогена (РАИ-1), синтезируемого в основном адипоцитами висцеральной жировой ткани, который ингибирует тканевую активатор плазминогена, что приводит к замедлению расщепления фибрина [26].

Мы проанализировали влияние изменения величин СМАД на фоне гипотензивной терапии на динамику параметров когнитивной функции у пациентов с МС. По результатам многофакторного регрессионного анализа отмечались прямые зависимости между изменением показателей слухоречевой краткосрочной памяти и динамикой средненочного САД и ДАД ( $R^2 = 0,14$ ;  $p = 0,018$ ,  $R^2 = 0,13$ ;  $p = 0,023$  соответственно), изменением показателей продуктивности запоминания и динамикой вариабельности САД за сутки ( $R^2 = 0,135$ ;  $p = 0,017$ ), краткосрочной зрительной памяти и временным индексом (ВИ) САД в дневное время ( $R^2 = 0,093$ ;  $p = 0,049$ ), а также оптико-пространственного гнозиса (по результатам пробы Иеркса) с вариабельностью САД в дневное время ( $R^2 = 0,110$ ;  $p = 0,032$ ) и ВИ САД и ДАД в ночные часы ( $R^2 = 0,122$ ;  $p = 0,023$ ,  $R^2 = 0,109$ ;  $p = 0,033$  соответственно). Кроме того, выявлены достоверные обратные взаимосвязи между динамикой психомоторной скорости (по результатам корректурной пробы) и вариабельностью ДАД в течение суток и дневное время ( $R^2 = 0,11$ ;  $p = 0,035$ ,  $R^2 = 0,116$ ;  $p = 0,027$  соответственно), а также между динамикой внимания (по результатам теста Шульте) и индексом площади (ИП) гипертензии САД и ДАД за сутки ( $R^2 = 0,12$ ;  $p = 0,026$ ,  $R^2 = 0,101$ ;  $p = 0,040$  соответственно), ИП гипертензии САД за день, и ночь ( $R^2 = 0,174$ ;  $p = 0,007$ ,  $R^2 = 0,14$ ;  $p = 0,014$  соответственно), ИП гипертензии ДАД в дневное время ( $R^2 = 0,139$ ;  $p = 0,015$ ) и пульсовым давлением в ночные часы ( $R^2 = 0,198$ ;  $p = 0,043$ ).

Более того, результаты исследования показали, что улучшение церебральной перфузии прямо связано со степенью снижения АД на фоне терапии. Нами была установлена положительная зависимость между изменением рМК в задних отделах правой теменной доли и динамикой вариабельности ДАД в ночное время, ВИ гипертензии ДАД за сутки и за день ( $R^2 = 0,93$ ;  $p = 0,039$ ,  $R^2 = 0,113$ ;  $p = 0,022$ ,  $R^2 = 0,97$ ;  $p = 0,035$  соответственно), а также изменением уровня кровотока в нижних отделах правой лобной доли

и ВИ гипертензии ДАД в течение суток ( $R^2 = 0,93$ ;  $p = 0,039$ ), динамикой рМК в нижних отделах левой лобной области и динамикой среднесуточных показателей САД и среднедневных показателей ДАД, а также ВИ гипертензии ДАД в течение суток ( $R^2 = 0,90$ ;  $p = 0,042$ ,  $R^2 = 0,85$ ;  $p = 0,049$ ,  $R^2 = 0,11$ ;  $p = 0,025$  соответственно). Аналогичная зависимость была установлена и для индексов площади гипертензии. Так, изменение показателей церебральной перфузии в правой височной области было связано с динамикой ИП САД за сутки и в дневные часы ( $R^2 = 0,85$ ;  $p = 0,038$ ,  $R^2 = 0,88$ ;  $p = 0,045$  соответственно), а изменение рМК в нижней левой лобной доли – с ИП гипертензии ДАД в течение суток ( $R^2 = 0,86$ ;  $p = 0,048$ ).

Учитывая тот факт, что, согласно ранее опубликованным нами данным [27, 28] и результатам, полученным в настоящем исследовании, когнитивная функция пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями прямо связана с состоянием мозгового кровообращения, можно смело утверждать, что именно нарушение церебральной перфузии является одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных с МС.

Методы радионуклидной индикации в последние годы прочно заняли ведущее место среди способов оценки церебральной микроциркуляции. Неинвазивность исследования, получение богатой количественной информации, возможность применения функциональных нагрузок сделали этот метод диагностики необходимым в клинической практике [29]. Наиболее популярной такой методикой на сегодня является ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО [30]. Данный препарат быстро накапливается и длительно сохраняется в церебральных структурах [31]. В настоящее время разработаны количественные модели расчета рМК по данным локальной кинетики ГМПАО [32] и показана высокая диагностическая информативность скинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронической ишемии мозга [33], болезни Альцгеймера [34], деменциях различного генеза [35], депрессиях [36], расстройствах цереброваскулярной регуляции у больных эпилепсией [37]. В последнее время появились единичные работы о диагностической роли томоскintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО в оценке регионального мозгового кровотока у пациентов с нарушением когнитивной функции [36].

Проведенные нами исследования свидетельствуют в пользу возможности более широкого использования количественной ОФЭКТ головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО для оценки церебральной перфузии у больных с сердечно-сосудистой патологией и влияния патогенетической терапии на уровень рМК.

## Выводы

Количественная перфузионная ОФЭКТ головного мозга у больных с МС позволяет диагностировать диффузные нарушения церебрального кровообращения в различных регионах головного мозга, приводящие к когнитивной дисфункции у данной категории пациентов.

Комбинированная антигипертензивная терапия, оказывая положительное влияние на суточный профиль артериального давления, способствует оптимизации мозгового кровотока и улучшает когнитивную функцию у больных МС.

Статья подготовлена при поддержке федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России»

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., 2008, **4**, No. 5, P. 239.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и соавт. Состояние перфузии головного мозга у больных с метаболическим синдромом. // Инсульт, 2005, № 3, С. 8–13.
3. The ARIC investigators. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: design and objectives. // Amer. J. Epidemiol., 1989, **129**, P. 687–702.
4. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертонии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. // Consilium medicum, 2005, № 2 (приложение), С. 14–17.
5. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. — М., 2006.
6. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, **6** (Приложение 2). С. 45–50.
7. Yonecure Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ -d, 1-hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization. // J. Cerebral Blood Flow & Metab., 1988, **8**, P. 82–89.
8. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L. et al. The retention of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-d, 1-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. // J. Cerebral Blood Flow & Metab., 1988, **8**, P. 13–22.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. — М.: Реафарм, 2004, 384 с.
10. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. — МГУ, 1969, 504 с.

11. *Wechsler D.* Wechsler Memory Scale-Revised. Manual. Psychological Corporation. — New York, 1987.
12. *Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е.* Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II. // Кардиоваск. терапия и профилактика, 2007, **6**, № 2, С. 42–51.
13. *Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K., Ozawa T.* Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. // Hypertension, 1990, **16**, No. 6. P. 692–699.
14. *Clozel M., Kuhn H., Hefti F.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats. // Hypertension, 1990, **16**, P. 532–540.
15. *Lip G.Y., Gibbs C.R., Beevers D.G.* Ambulatory blood pressure monitoring and stroke: more questions than answers. // Stroke, 1998, **29**, P. 1495–1497.
16. *Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М. и соавт.* Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. // Терапевт. архив, 2004, № 6, С. 74–80.
17. *Орлов С.В., Домашенко М. А., Костырева М. В. и соавт.* Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. // Клинич.медицина, 2007, № 1, С. 40–43.
18. *Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J.* Involvement of the hemjstatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. // Arterioscl. Thromb., 1993, **13**, P. 1865–1873.
19. *Lind L., Grantsam S., Millgard J.* Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension. A review. // Blood Pressure, 2000, **9**, P. 4–15.
20. *Verdecchia P.* Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical. Implications. // Hypertension, 2000, **35**, P. 844–851.
21. *Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В.* Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы). — М., 1997, 46 с.
22. *Nobili F., Rodriguez G., Marengo S. et al.* Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. // Stroke, 1993, **24**, No. 8, P. 1148–1153.
23. *Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al.* Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. // Neurology, 2001, **56**, P. 42–48.
24. *Evans R.M., Emsley C.L., Gao S. et al.* Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African. // Amer. Neurology, 2000, **54**, P. 240–242.
25. *Kanaya A., Barrett-Connor E., Gildengorin G., Yaffe K.* Change in cognitive function by glucose tolerance status among older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. // Arch. Intern. Med., 2004, **164**, P. 1327–1333.
26. *Watts G.F., Playford D.A.* Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in patogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus: anhypotosis. // Atherosclerosis, 1998, **28**, P. 166–172.
27. *Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и соавт.* Состояние церебральной гемодинамики и когнитивной функции у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования. // Ангиология и сосудистая хирургия, 2004, **10**, №3, С. 114–124.
28. *Ефимова Н.Ю., Ефимова И.Ю., Чернов В.И. и соавт.* Когнитивные функции и перфузия головного мозга у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2002, № 6, С.46–50.
29. *László A., Ambrus E., Vörös E. et al.* <sup>99m</sup>Tc-HMPAO single photon emission computed tomography examinations in genetically determined neurometabolic disorders. // Ideggyogy Sz. 2009, **62**, No. 5–6, P. 168–177.
30. *Sfyroeras G.S., Arsos G., Karkos C.D. et al.* Interhemispheric asymmetry in brain perfusion before and after carotid stenting: a <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT study. // J. Endovasc. Ther., 2006, **13**, No. 6, P. 729–737.
31. *Leonard J.P., Nowotnik D.P., Neirihckx R.D.* Technetium-99m-d, l-HMPAO: a new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT — a comparison with iodine-123 HIPDM. // J. Nucl. Med., 1986, **27**, No. 12, P. 1819–1823.
32. *Tsuchida T., Yonekura Y., Nishizawa S. et al.* Nonlinearity correction of brain perfusion SPECT based on permeability-surface area product model. // J. Nucl. Med., 1996, No. 7, P. 1237–1241.
33. *Shiraishi H., Chang C.C., Kanno H., Yamamoto I.* The relationship between cerebral blood flow and cognitive function in patients with brain insult of various etiology. // J. Clin. Neurosci., 2004, **11**, No. 2, P. 138–141.
34. *Matsuda H.* Role of neuroimaging in Alzheimer's diseases, with emphasis on brain perfusion SPECT. // J. Nucl. Med., 2007, **48**, P. 1289–300.
35. *Hogh P., Teller A.S., Hasselbalch S., Waldemar G.* Visual rating and ROI-based parametric analysis of rCBR SPECT in patients with mild or questionable dementia: a comparative study. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2007, **24**, P. 429–433.
36. *Staffen W., Bergman J., Schonauer U. et al.* Cerebral perfusion (HMPAO-SPECT) in patients with depression with cognitive impairment versus those with mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type: a semiquantitative and automated evaluation. // Eur. J. Med. Mol. Imaging, 2009, **36**, P. 801–810.
37. *Riccabona G.* Neuro-nuclear medicine 1990: what are the prospects? // Eur. J. Nucl. Med., 1991, **18**, No. 1, P. 1–4.

Поступила: 13.05.2011

Принята к публикации: 09.11.2011

**Н.Н. Липанова<sup>1,2</sup>, А.Н. Клепов<sup>1</sup>, Б.Я. Наркевич<sup>2,3</sup>**

## **ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ И ДОЗОВЫЙ КОНТРОЛЬ В РАДИОЙОДОТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**N.N. Lipanova<sup>1,2</sup>, A.N. Klyopov<sup>1</sup>, B.Ya. Narkevich<sup>2,3</sup>**

### **Treatment Planning and Dose Monitoring for Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer**

#### РЕФЕРАТ

**Цель:** Разработка и обоснование нелинейной камерной модели для описания метаболизма <sup>131</sup>I и эффектов радиационного воздействия при радиоiodотерапии рака щитовидной железы (ЩЖ).

**Материал и методы:** Проведен анализ литературных источников, посвященных дозиметрическому сопровождению радиоiodотерапии онкологических заболеваний щитовидной железы. Представлена камерная модель транспорта <sup>131</sup>I в организме, основанная на использовании модели выживаемости опухолевых клеток при их облучении после введения активностей порядка 2,2–2,6 ГБк и на концепции пороговой дозы. С учетом всех необходимых начальных условий для дозиметрического анализа из архивных данных были отобраны данные для шести пациентов.

**Результаты:** Проведено вычисление поглощенной дозы в ЩЖ, получены кривые изменения активности в ЩЖ, в общей циркулирующей крови и в мочевом пузыре.

**Выводы:** Проведенный анализ работ указывает на отсутствие единого подхода к дозиметрическому сопровождению радиоiodотерапии, а также необходимой для его реализации методики сбора данных. Показано, что разработанная камерная модель позволяет адекватно описывать кинетику <sup>131</sup>I с учетом радиационного повреждения остаточной ткани ЩЖ в результате внутреннего облучения при радионуклидной терапии.

**Ключевые слова:** радионуклидная терапия, дозиметрическое планирование, математическое моделирование, контроль доз облучения, stunning-эффект, радиационная безопасность, дифференцированный рак щитовидной железы, <sup>131</sup>I

#### ABSTRACT

**Purpose:** Development and validation of nonlinear compartment model for definition of <sup>131</sup>I metabolism and radiation effect in <sup>131</sup>I thyroid cancer radiotherapy.

**Material and methods:** Presented review is devoted to problems of dosimetric aspects of radioiodine therapy of thyroid cancer. A linear-quadratic radiobiological approach based upon the compartmental model was developed for radioiodine activity of 2.2–2.6 GBq. Furthermore, the threshold dose was implemented to amplify the radiobiological approach. This model was used to perform *a posteriori* dosimetric analysis of radiometry data for 6 patients.

**Results:** Absorbed doses in thyroid, body, and urinary bladder were calculated and time–activity curves were generated.

**Conclusion:** The elaborated analysis does not show the unified approach to activity determination and dose monitoring in <sup>131</sup>I radiotherapy. Furthermore, the unified information acquisition technique is not determined in this respect. The developed compartmental model provides the description of <sup>131</sup>I transfer, taking into account the ablation of thyroid cells following internal exposure during radionuclide therapy.

**Key words:** radionuclide therapy, treatment planning, mathematical simulation, radiation dose control, stunning-effect, radiation safety, thyroid cancer, <sup>131</sup>I

#### **Введение**

В отличие от дозиметрического обеспечения дистанционной и контактной лучевой терапии, планирование радионуклидной терапии (РНТ), в том числе и радиоiodотерапии (РЙТ) заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), пока сильно отстает от клинических требований. Несмотря на длительное использование <sup>131</sup>I в клиниках разных стран (более 50 лет), до сих пор не разработан единый подход к определению необходимой для получения лечебного эффекта активности, контролю очаговых и органных доз после введения терапевтической активности радиофармпрепарата (РФП), а также не унифицированы сопут-

ствующие методики измерения уровня излучения. Как и в традиционных видах лучевой терапии, эти задачи могут быть решены с использованием математического моделирования и соответствующих экспериментальных данных. Далее будут рассмотрены работы, посвященные использованию радиоактивного <sup>131</sup>I для лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) IV стадии, а также математическим моделям транспорта радиоiodа в организме для дозиметрического обеспечения РЙТ.

В случае ДРЩЖ после тиреоидэктомии происходит облучение небольшого объема тканей ЩЖ: с одной стороны, настолько малого, что у большинства

<sup>1</sup> Институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, Обнинск

<sup>2</sup> Институт медицинской физики и инженерии

<sup>3</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. E-mail: med.research.oncology@gmail.com

<sup>1</sup> Institute of Nuclear Power Engineering in National Research University MEPhI, Obninsk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Medical Physics and Engineering, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow, Russia. E-mail: med.research.oncology@gmail.com

пациентов по результатам УЗИ остатки ЩЖ не определяются, но, с другой стороны, этот объем достаточен для регистрации при исследованиях на гамма-камере или ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$  РФП. Для данного заболевания необходимо достигнуть подавления всех оставшихся патологических клеток ЩЖ, преимущественно за счет их гибели. Поэтому ожидается, что результат лечения будет определяться не введенной активностью, а реализованной поглощенной дозой  $D$ , или распределением реализованной поглощенной дозы, причем в сравнении с предельной пороговой поглощенной дозой  $D^*$ , которая должна гарантировать выраженный терапевтический эффект. Иными словами: адекватная дозиметрия должна принимать во внимание при расчете терапевтических поглощенных доз как индивидуальную массу органа-мишени, так и индивидуальную кинетику  $^{131}\text{I}$  в нем, в совокупности определяющих значение формируемой поглощенной дозы внутреннего облучения [1]. Однако в случае радиационной аблации, т.е. гибели клеток, ожидается снижение суммарной массы активных тиреоцитов. И это обстоятельство необходимо учитывать при формулировке метода определения поглощенной дозы в остаточных тканях ЩЖ. Таким образом, в приведенном далее анализе публикаций особое внимание уделено работам, в которых упоминается зависимость каких-либо параметров от поглощенной дозы и необходимость учета гибели клеток в результате облучения.

### Методики дозиметрического планирования

В качестве базовой примем методику, представленную на рис. 1, т.к. при назначении активности учитывается изменение количества РФП в ЩЖ со временем. Данная методика включает в себя измерение уровня излучения в области шеи после введения радиойода с такой активностью, что выполняются следующие условия: полученные точки измерения отображают кривую накопления—выведения (КНВ,

кривая удержания) радиоактивного йода, и введенная диагностическая активность не оказывает влияния на функциональные свойства ЩЖ. Поскольку кривая строится в относительных единицах активности по отношению к введенной активности, то, согласно первому предположению, кривая, полученная аналогичным образом после введения активности, необходимой для достижения лечебного эффекта (терапевтическая активность), совпадет с полученной ранее кривой.

В работах [2, 3] для расчета терапевтической активности используется пороговая поглощенная доза  $D^* = 300$  Гр. Сравнение результатов лечения отобранной и контрольной групп больных в работе [2] показало высокую эффективность объединения дозиметрического подхода с измерением кинетики радиойода. А в работе [3] при сравнении со стандартной активностью (3,7 ГБк) различие поглощенных доз достигало 300 %. Отметим, что определение мощности поглощенной дозы в остатках ЩЖ без увязки с итоговой поглощенной дозой, как в [4], не имеет радиобиологического смысла. В этой же работе обсуждается аспект использования тиреотропного стимулирующего гормона (Recombinant Human TSH) для повышения эффективности радиойодоаблации путем стимулирования функции клеток ЩЖ. Для этого требуется разработка математических схем, отражающих механизмы изменения функции клеток, и дополнительных экспериментальных методов верификации, но, по мнению авторов работы [5], даже методики измерения массы остатков ткани ЩЖ в настоящее время не могут быть обоснованы. Кроме того, в работе [6] показано, что полученная по результатам измерений кривая может достоверно отображать КНВ радиойода при условии измерения уровня излучения два раза в день в течение 20 суток. В обычных клинических условиях такой режим измерения неосуществим.

Реализация данного подхода требует специального оборудования, программного обеспечения и



Рис. 1. Схематическое отображение методики назначения активности по поглощенной дозе

клинически неоправданного дополнительного времени пребывания больного в клинике. Поэтому на практике получили распространение значительно упрощенные методики расчета активности. Чаще всего для них предполагается зависимость эффекта лечения от значения вводимой в организм активности  $^{131}\text{I}$  и учитывается масса тела больного или масса остатков ЩЖ. Отметим, что при назначении одной и той же фиксированной активности всем пациентам планирование лечения не требуется, причем единого мнения о преимуществах введения той или иной активности не достигнуто [7, 8].

Исследование накопления  $^{131}\text{I}$  в остатках ЩЖ [3], крови [5, 9], критических органах и моче [9] с помощью либо радиометрических установок, либо гамма-камеры [2, 5] может использоваться не только для планирования лечения, но и для исследования других аспектов РЙТ. Например, для определения эффективного времени полувыведения ( $T_{\text{эфф}}$ ) [2, 9, 5], максимума накопления (по данным [3] – от 8 до 10 часов) и расчета апостериорной поглощенной дозы в остатках ЩЖ или критических органах (что в [3] использовалось как обоснование для снижения общей лучевой нагрузки на пациента). Отдельно стоит отметить ряд исследований, направленных на оценку и сравнение радиометрических (реже дозиметрических) характеристик кинетики  $^{131}\text{I}$  в организме пациентов после введения больному диагностической и терапевтической активностей [10, 11]. В рамках этого направления возникла задача объяснения так называемого stunning-эффекта, т.е. различия ожидаемого по данным диагностики и реально наблюдаемого на этапе терапии относительного накопления  $^{131}\text{I}$  (иногда на 40–60 %), что обуславливает различие планируемой и реальной поглощенных доз [10].

Измеренные данные обычно аппроксимируются линейными комбинациями нескольких экспонент: одной для терапевтической активности в [9] и диагностической в [6], двумя экспонентами — в [3, 5]. Для терапевтической активности в [6] также использовалась одна экспонента, показатель которой отражает зависимость от эффективного периода полувыведения и времени достижения максимального накопления, что позволило обосновать наличие двух фаз для экспериментальной зависимости выведения терапевтического  $^{131}\text{I}$ . Данные методы сглаживания трудно отнести к методам полноценного математического моделирования.

Вариантом рассматриваемого базового метода может считаться формула Кимбли и Маринелли [12], для которой приняты следующие упрощения: измерение только через 24 ч после введения радиойода [4, 13] и использование стандартных значений эффективного периода полувыведения  $^{131}\text{I}$  из организма  $T_{\text{эфф}}$  [13]. По

мнению авторов работы [2], при таких условиях невозможно получить корреляцию между результатами РЙТ и поглощенными дозами в остатках ЩЖ.

### Камерные модели кинетики $^{131}\text{I}$

Один из характерных примеров линейного камерного моделирования представлен в исследованиях [14, 15], где линейная пятикамерная модель использовалась для описания кинетики  $^{131}\text{I}$  в остатках ЩЖ и в критических органах. С первых часов после введения  $^{131}\text{I}$  терапевтической активности пяти пациентам проводилось сканирование на гамма-камере. Получены индивидуальные оценки не только поглощенных доз, но и значений  $T_{\text{эфф}}$  выведения РФП из остатков ЩЖ. В работе [14] для органов, по которым отсутствуют данные радиометрии, расчет проводился по схеме MIRD-формализма.

Более сложные многокамерные модели, учитывающие повреждение остаточной ткани ЩЖ в результате облучения, предложены в [16, 17]. В отличие от фундаментальной работы [16] (1973), в [17] используется более простая расчетная модель и не приводятся результаты обработки реальных клинических данных для определения параметров модели. При этом задачей работы [17] является поиск универсального метода дозиметрического планирования РЙТ, а [16] — поиск зависимости между поглощенной дозой и максимумом накопления РФП в остатках ЩЖ. И в работе [16], и в работе [17] помимо камерной модели сформулировано уравнение изменения массы остатков ЩЖ на основе беспороговой линейно-квадратичной дозовой модели выживаемости клеток. Но в [16], кроме того, приведены уравнения изменения констант коммуникаций при изменении массы остатков. Отметим, что константа коммуникации, отражающая обратный ток органических йодидов, с нашей точки зрения, действительно изменяется с определенного момента, но до момента начала облучения, т.е. в случае неповрежденных тиреоцитов, не может быть отличной от 0. Идентификация параметров многокамерной модели в [16] проводилась по данным радиометрии в области остатков ЩЖ, в некоторой области тела (для учета излучения от окружающих ЩЖ тканей и кровеносных сосудов), проб крови и выделенного гормонального субстрата. В процессе *in vivo* измерений тканевый фон не учитывался. Ни в [16], ни в [17] поставленная задача не была решена, но в [16] дозиметрическая модель позволяет описывать экспериментальные кинетические данные, хотя и не может использоваться в целях индивидуального дозиметрического планирования.

Несмотря на успехи в этом направлении, существует масса неясных моментов и неопределенностей [2], которые также не позволяют рассматривать этот подход как универсальный. В основном это обусловлено сложностью методов получения необходимой экспериментальной информации [11], пределом точности средств измерения, а также адекватностью допущений, лежащих в основе математической модели.

### **Stunning-эффект**

Известно, что терапевтический эффект РЙТ, в первую очередь, обусловлен внутренним облучением, которое вызывает значительные повреждения в клетках остаточной ткани [10]. Но в большинстве работ, относящихся к исследованию кинетики  $^{131}\text{I}$  при РЙТ, данный факт не учитывается. Косвенно это подтверждается тем, в каком направлении ищется объяснение различий кинетики накопления—выведения (а, следовательно, и поглощенной дозы) после введения диагностической и терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  (stunning-эффекта). В большинстве работ утверждается, что это явление обусловлено радиационным повреждением остаточной ткани ЩЖ излучением от введенной ранее диагностической активности [10, 18, 19]. Примечательно, что в работе [19] не были изначально определены массы остатков ЩЖ после тиреоидэктомии, а сравнение параметров накопления диагностических и терапевтических активностей проведено без соответствующего дозиметрического анализа. Имеются также работы, которые отрицают существование stunning-эффекта, например, [20], где дозиметрическое обоснование не приведено. Однако если предположить, что остаточная ткань ЩЖ имеет размеры порядка нескольких мм, а вводимая диагностическая активность составляет примерно 600 кБк, то в ней вполне могут формироваться поглощенные дозы, сравнимые с пороговой дозой  $D^*$ . И тогда возможно проявление stunning-эффекта, в том числе и после введения диагностической активности.

### **Учет порогового эффекта**

Описание кинетики  $^{131}\text{I}$  в остатках ЩЖ на этапе выведения терапевтической активности только эффективным периодом полувыведения  $T_{\text{эфф}}$ , с нашей точки зрения, возможно только тогда, когда выведение может описываться одноэкспоненциальным приближением. Между тем, экспериментальные результаты свидетельствуют о наличии двух и трех фаз [21] и двух фаз выведения [6] терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ . Изменение темпа выведения йода можно объяснить интенсивным разрушением клеток тканей ЩЖ с определенного момента в результате облуче-

ния. При этом ожидается повышение количества йодированных субстратов в крови, что прямым экспериментальным исследованием подтверждено в [14] и [21]. Следует отметить, что этот эффект носит пороговый характер относительно поглощенной дозы, что подтверждается проведенным в [21] анализом.

В доступной нам литературе не отмечена ни одна расчетная схема, которая дает достаточно адекватное описание порогового эффекта в поведении КНВ  $^{131}\text{I}$  для тканей остатков ЩЖ. Исключение составляет работа [22], но для предложенной в исследовании двухкамерной модели, включающей скачкообразное изменение константы межкамерных коммуникаций по достижении пороговой дозы, получено экспериментальное обоснование только для случая тотального облучения ЩЖ у интактных животных.

### **Учет неоднородности накопления $^{131}\text{I}$**

По данным расчетно-аналитических исследований [23, 24] и экспериментальных работ [25], неоднородность пространственного распределения накопленных терапевтических поглощенных доз в объеме ЩЖ (или остаточной ткани ЩЖ) вносит неопределенность в дозиметрические данные при РЙТ. Аналогично в исследовании [26] показана значительная неоднородность распределения поглощенных доз в объеме опухолевых образований при раке ЩЖ (как в отдаленных метастазах, так и в регионарных очагах в области шеи): значения локальных поглощенных доз в объеме отдельного очага могут изменяться от 0,3 до 4000 Гр, а значения средних поглощенных доз по очагам — от 1,2 до 500 Гр. Но в исследовании не были рассмотрены случаи распределения поглощенных доз в остатках после тиреоидэктомии. Исследование трехмерного распределения  $^{131}\text{I}$  во всем теле с применением методов ОФЭКТ или ПЭТ (либо ОФЭКТ/КТ- или ПЭТ/КТ-технологий) позволят оценить накопление в области ЩЖ и наличие метастазов, что позволит учесть влияние фактора неоднородности на результаты планирования РЙТ [27], особенно если по данным УЗИ остатки ЩЖ не фиксируются.

Неоднородное распределение поглощенных доз в облучаемом объеме ткани позволяет объяснить наличие сглаженной кривой выведения без порогового эффекта, как, например, в работе [14]: по мере накопления активности и формирования локальных поглощенных доз, клетки (или ансамбли клеток) тиреоидной ткани «выключаются» локально и последовательно. Как упоминалось выше, наблюдение за динамикой РФП в крови может позволить зафиксировать возрастание  $^{131}\text{I}$  и начало процесса радиационного разрушения клеток тиреоидной ткани. Кроме

того, гладкие экспоненциальные аппроксимации, в том числе решения линейных камерных моделей, часто используются из-за малого количества точек измерений со значительной погрешностью измерения кинетики  $^{131}\text{I}$  в остатках ЩЖ.

Таким образом, проведенный анализ работ указывает на отсутствие единого подхода к дозиметрическому сопровождению РИТ, а также необходимой для его реализации методики сбора данных. Кроме того, показано, что развитие дозиметрического сопровождения должно быть основано на математических моделях описания транспорта радиоiodа в условиях определенной задачи (кинетика радиоiodа с диагностической и/или терапевтической активностью для определенных параметров тканей ЩЖ).

### Формирование нелинейной камерной модели

В целях моделирования stunning-эффекта далее представлена нелинейная камерная модель, описывающая изменения кинетики  $^{131}\text{I}$  в результате повреждения клеток остаточной ткани ЩЖ в ходе РИТ, что отражается изменением параметров метаболизма и транспорта в ряде камер. Опорной схемой для исследования является линейная пятикамерная модель кинетики  $^{131}\text{I}$  в организме [21, 23, 28]. Структура модели представлена на рис. 2, а ее математическое описание выражается системой линейных дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными коэффициентами:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dq_1(t)}{dt} &= -k_{12}q_1(t) + k_{21}q_2(t) - k_{15}q_1(t) + k_{41}q_4(t) - \lambda_p q_1(t) \\ \frac{dq_2(t)}{dt} &= k_{12}q_1(t) - k_{21}q_2(t) - k_{23}q_2(t) - \lambda_p q_2(t) \\ \frac{dq_3(t)}{dt} &= k_{23}q_2(t) - k_{34}q_3(t) - \lambda_p q_3(t) \\ \frac{dq_4(t)}{dt} &= k_{34}q_3(t) - k_{45}q_4(t) - k_{41}q_4(t) - \lambda_p q_4(t) \\ \frac{dq_5(t)}{dt} &= k_{15}q_1(t) + k_{45}q_4(t) - \lambda_p q_5(t) \end{aligned} \right\}, (1)$$

где заданы следующие начальные условия:  $q_1(0) = 1$ ,  $q_i(0) = 0$ ,  $i = 2, \dots, 5$ , и приняты следующие обозначения:

$q_i(t)$  — относительная активность  $^{131}\text{I}$ , находящегося в определенной химической форме и в определенном органе или системе организма, по отношению к введенной активности;

$\lambda_p$  — постоянная радиоактивного распада  $^{131}\text{I}$ ;

$k_{ij}$  — константа коммуникации между камерами  $q_i$  и  $q_j$ .

Пусть камера  $q_1(t)$  отображает количество экстра-тиреоидного йода,  $q_2(t)$  — количество йода после

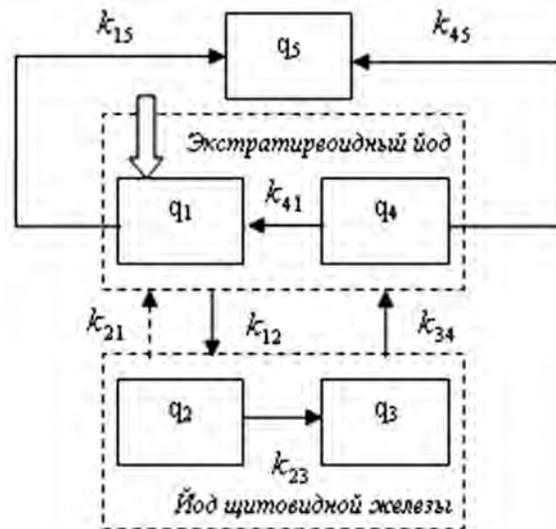


Рис. 2. Структурная схема пятикамерной модели йодного метаболизма при радиоiodтерапии

его захвата клетками ЩЖ,  $q_3(t)$  — количество йодированных субстратов в ЩЖ,  $q_4(t)$  — количество экстра-тиреоидных йодированных субстратов,  $q_5(t)$  — количество  $^{131}\text{I}$  в любой форме, которое выводится через мочевыводящие пути (почки, мочевого пузыря). Тогда  $k_{12}$  определяет захват  $^{131}\text{I}$  из крови клетками ЩЖ,  $k_{21}$  — обратный поток  $^{131}\text{I}$  из ЩЖ в кровь (по механизму диффузии),  $k_{23}$  — образование йодированных субстратов  $^{131}\text{I}$  (гормонов  $T_3$ ,  $T_4$ ),  $k_{34}$  — их секрецию в кровь,  $k_{15}$  — выведение йодида  $^{131}\text{I}$  из крови через мочевыводящие пути (почки, мочевого пузыря),  $k_{41}$  — связывание тиреоидных гормонов клетками организма с последующим образованием йодида  $^{131}\text{I}$ , а  $k_{45}$  — выведение из крови йодированных субстратов  $^{131}\text{I}$  через мочевыводящие пути (почки, мочевого пузыря). В представленной модели выведением через кишечник пренебрегаем, поэтому соответствующее уравнение в камерной модели опускается.

Система дифференциальных уравнений (1) в общем виде удовлетворительно описывает транспорт радиоiodа в организме человека при введении диагностической активности или терапевтической активности для РИТ больных диффузным или узловым токсическим зобом (болезнь Грейвса), когда тиреоидэктомия не производится, вводимая терапевтическая активность не превышает 0,4–0,8 ГБк, а объем тканей ЩЖ велик.

Однако при РИТ больных ДРЩЖ вводимая терапевтическая активность обычно составляет 3,5–7,0 ГБк, а объем тканей ЩЖ после хирургической тиреоидэктомии пораженной опухолевым процессом ЩЖ минимален, что приводит к радиационно-индуцированной абляции тиреоидных тканей (в

том числе метастатических). Для адекватного описания указанных эффектов модель (1) усложнена, исходя из указанных ниже предположений.

*Предположение 1:* константа коммуникации  $k_{41} = 0$ . Продолжительность измерения функции удержания значительно меньше среднего времени обращения гормонов  $T_3$  и  $T_4$ , т.е. приращение радиойода в камере крови  $q_1$  за счет этого процесса будет пренебрежимо малым.

*Предположение 2:* отсутствие камеры накопления  $^{131}\text{I}$  в метастазах. Клинически установлено, что накопление радиойода в гормонально-зависимых метастазах не является заметным на фоне накопления в остатках, поэтому онкологическим больным после тиреоидэктомии проводят два курса РНТ: первый предназначен для абляции остаточных тканей ЩЖ, а второй — для радиационного воздействия на метастазы. В данной работе рассматривается первый этап лечения.

*Предположение 3:* изменение кинетики происходит при условии достижения поглощенной дозы выше некоторого ее порогового значения  $D^*$ . Условно эта пороговая доза соответствует переходу на кривой выживаемости клеток ЩЖ от почти пологого участка к участку с резким снижением количества выживших клеток ЩЖ при увеличении дозы облучения (см. рис. 3).

Согласно [29], на пологом участке происходит накопление повреждений внутренних структур клеток, причем некоторые клетки могут восстанавливаться. При дальнейшем повышении дозы количе-

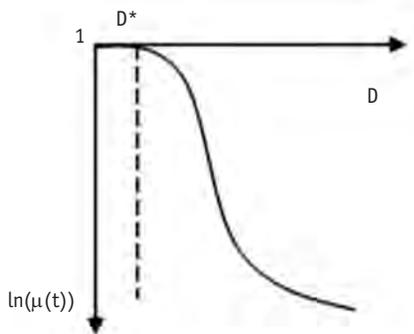


Рис. 3. S-образная кривая выживаемости клеток

ство летальных повреждений начинает возрастать, что, в свою очередь, приводит к количественным и качественным изменениям транспорта радиойода как в ЩЖ, так и в организме в целом. На кривой функции удержания радиойода в ЩЖ пороговая доза соответствует точке «перелома» на плавно спадающей кривой (см. рис. 4).

*Предположение 4:* радиационная гибель функ-

ционирующих клеток ЩЖ характеризуется соответствующим убыванием массы остатков ЩЖ. Для описания связи убыли активной клеточной массы с до-

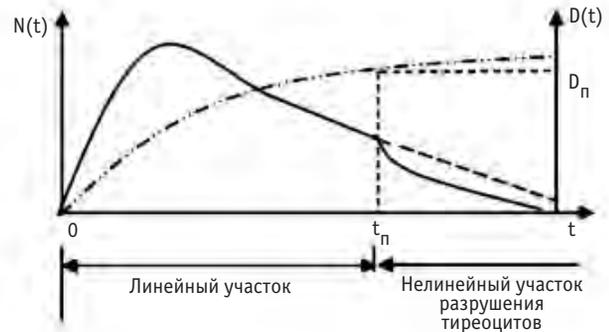


Рис. 4. Кривая накопления-выведения  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ (с учетом порогового эффекта — сплошная линия, без учета — пунктир) и кривой изменения поглощенной дозы в ЩЖ со временем (пунктир с точками). Здесь  $t_n$  — пороговое время, отвечающее накопленной пороговой дозе  $D^*$

зой облучения используется линейно-квадратичная модель выживаемости клеток [29]. Применительно к нашей задаче и с учетом предположения 3 такая связь описывается формулой:

$$m(t) = m_0 \exp\{-\alpha[D(t) - D^*] - \beta[D(t) - D^*]^2\}, \quad (2)$$

где  $m(t)$  и  $m_0$  — масса функционирующих клеток ЩЖ в моменты времени  $t$  и  $t = 0$ , соответственно;  $D(t)$  — накопленная к моменту времени  $t$  доза внутреннего облучения клеток ЩЖ (см. рис. 4);  $\alpha$  и  $\beta$  — параметры, характеризующие радиочувствительность этих клеток. Для дальнейшего моделирования удобно воспользоваться зависимостью относительного изменения активной массы:

$$\mu(t) = \frac{m(t)}{m_0} = \exp\{-\alpha[D(t) - D^*] - \beta[D(t) - D^*]^2\}, \quad (3)$$

Здесь  $D(t)$ , в свою очередь, описывается формулой:

$$D(t) = \frac{A_0 R}{m(t)} \int_0^t q(\tau) d\tau, \quad (4)$$

где  $A_0$  — введенная терапевтическая активность в ГБк;  $m(t)$  — активная масса остатков ЩЖ в момент времени  $t$  в граммах;  $R$  — коэффициент согласования размерности (поглощенная энергия на один бета-распад), пропорциональный геометрическому фактору облучаемого объема. Значения параметра  $R$  могут быть взяты из работы [30], где они представлены шаровыми геометрическими моделями с равномер-

ным распределением радиойода по объему, т.е.  $R = R(V) = R(m(t))$ . Поскольку в формуле (4) имеется еще один параметр, зависящий от активной массы  $m$ , то в целях упрощения рассматриваются две версии нелинейной модели (см. Приложение).

**Версия 1.**  $R = const$ , т.е. коэффициент пересчета поглощенной дозы не зависит от активной массы остатков ЩЖ. Это утверждение справедливо для достаточно большой исходной массы остатков ЩЖ, причем, в соответствии с работой [30], их масса должна превышать 1 г.

**Версия 2.** В формуле (4)  $R/m(t) = const$ , т.е. коэффициент  $R$ , соответствующий фактору поглощения бета-излучения в объеме остатков ЩЖ, синхронно изменяется с «выжигаемой» массой активных клеток. Это утверждение справедливо для малой исходной массы остатков ЩЖ, т.е. для массы менее 1 г в соответствии с [30].

**Предположение 5:** в связи с небольшим количеством радиометрических измерений уровня излучения радиойода на уровне шеи (всего 3–7 точек) и с низкой точностью ультразвуковых *in vivo* измерений объема остатков ЩЖ (не меньше 8–12 мм в поперечнике), параметр  $\beta$  в модели убыли массы (2) не учитывается, т.е.  $\beta \approx 0$ . Тогда:

$$\mu(t) = \exp\{-\alpha[D(t) - D^*]\}, \quad (5)$$

$$\frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt} = -\alpha \frac{dD(t)}{dt} \quad (6)$$

где  $D(t)$  описывается формулой (4).

**Предположение 6:** поскольку обратная диффузия йода из нормально функционирующей ЩЖ маловероятна, то на линейном участке КНВ (до достижения пороговой дозы  $D^*$ ) константа коммуникации  $k_{21} = 0$ , а при  $D \geq D^*$   $k_{21} > 0$  (поэтому на рис. 2 эта коммуникация отмечена пунктиром).

**Предположение 7:** константы коммуникации в системе уравнений (1), относящиеся к транспорту радиойода между камерами крови и ЩЖ, на нелинейном участке функции зависят от времени. Тогда в рамках предположений 1–6 система линейных дифференциальных уравнений становится системой нелинейных дифференциальных уравнений со сложной зависимостью от времени  $k_{12}(t)$ ,  $k_{21}(t)$ ,  $k_{34}(t)$ .

Сначала рассмотрим зависимость этих функций от радиационно-индуцированной гибели тиреоцитов. Для этого сделаем допущение, что данный эффект приведет к снижению скоростей перехода из камер ЩЖ  $q_2(t)$  и  $q_3(t)$  в кровь и что этот эффект может быть

описан добавлением слагаемого  $\frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}$ , которое характеризует скорость убывания количества активных тиреоцитов, к константам коммуникации  $k_{23}$  и  $k_{34}$  в

системе уравнений (1). В результате с учетом формулы (6) получим для функций скоростей следующие выражения:

$$k_{21}(t) = k_{21} - \alpha \frac{dD(t)}{dt}, \quad (7)$$

$$k_{34}(t) = k_{34} - \alpha \frac{dD(t)}{dt}. \quad (8)$$

Заметим, что в работе [16] изложена камерная модель, в которой константы коммуникации имеют схожие функции, но имеется ряд принципиальных отличий. В первую очередь, представленная в работе [16] модель не описывает пороговых эффектов, поэтому константа коммуникации  $k_{21}$  полагается изменяющейся с момента начала облучения. Нами на основе серии вычислительных экспериментов установлено, что на базе модели [16] невозможно описать кинетику радиойода в остатках ЩЖ с характерным «переломом» на КНВ для выборки пациентов в работе [21]. Напомним, что в предложенной модели до достижения пороговой дозы (на линейном участке КНВ) принимается  $k_{21} = 0$ .

**Предположение 8:** радиационное воздействие выражается не только в убывании массы функционирующих клеток ЩЖ, но и в изменении их функционального состояния. Согласно исследованию на клетках [31], с увеличением дозы захват йода клетками снижается, т.е. функция  $k_{12}(t)$  монотонно убывает. Поскольку исследование проводилось на культуре клеток, для которой не были отмечены гибель клеток и повреждения эпителиального слоя, то в реальных условиях возможна и гибель клеток, и нарушение мембраны клеток из-за облучения извне. В свою очередь, первые слагаемые в формулах (7) и (8) должны иметь монотонно возрастающий характер, отвечающий на возрастание потоков йодида и йодированных субстратов при постепенном увеличении проницаемости разрушающихся клеточных мембран. В литературе отсутствуют конкретные данные о виде этих функций, в данной работе приняты следующие зависимости:

$$k_{12}(t) = k_{12}\mu(t), \quad (9)$$

$$k_{21}(t) = k_{21}^* [1 - \mu(t)] + \frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}, \quad (10)$$

$$k_{34}(t) = k_{34} + k_{34}^* [1 - \mu(t)] + \frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}. \quad (11)$$

Здесь коэффициенты  $k_{21}^*$  и  $k_{34}^*$  соответствуют скоростям переноса, отражающим предположение о дополнительных потоках после достижения пороговой дозы  $D^*$ . В отличие от формулы (11), в формуле (10) отсутствует одна составляющая скорости переноса

радиоiodа, поскольку для моментов времени  $t < t_n$  параметр  $k_{21} = 0$ .

Общий вид формул (9)–(11) можно также получить, исходя из предположения, что накопление в ЩЖ (на нелинейном участке) уменьшается согласованно с убыванием активной массы, при подстановке слагаемых следующего соотношения в систему уравнений (1):

$$\dot{q}_{\text{ЩЖ}}^*(t) = \mu(t)(\dot{q}_2^*(t) + \dot{q}_3^*(t)) = (\dot{q}_2^*(t)\mu(t) + \dot{q}_3^*(t)\mu(t)). \quad (12)$$

Таким образом, на основе предположений 1–8 получена следующая система нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dq_1(t)}{dt} &= -k_{12}\mu(t)q_1(t) + \{k_{21}[1 - \mu(t)] + \frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}\} q_2(t) - k_{13}q_1(t) - \lambda_p q_1(t) \\ \frac{dq_2(t)}{dt} &= k_{12}\mu(t)q_1(t) - \{k_{21}[1 - \mu(t)] + \frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}\} q_2(t) - k_{23}q_2(t) - \lambda_p q_2(t) \\ \frac{dq_3(t)}{dt} &= k_{23}q_2(t) - \{k_{34} + k_{34}^*[1 - \mu(t)] + \frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}\} q_3(t) - \lambda_p q_3(t) \\ \frac{dq_4(t)}{dt} &= \{k_{34} + k_{34}^*[1 - \mu(t)] + \frac{1}{\mu(t)} \frac{d\mu(t)}{dt}\} q_3(t) - k_{45}q_4(t) - k_{41}q_4(t) - \lambda_p q_4(t) \\ \frac{dq_5(t)}{dt} &= k_{13}q_1(t) + k_{45}q_4(t) - \lambda_p q_5(t) \end{aligned} \right. \quad (13)$$

Представленная многокамерная модель отражает динамику и метаболизм радиоiodа в организме пациентов с ДРЩЖ в процессе РИТ с учетом радиационного повреждения остаточной ткани ЩЖ и дозового характера зависимости КНВ в ней.

### Идентификация параметров модели

Для проверки представленной методики и идентификации параметров нелинейной модели использовалась априорная информация из архива экспериментальных данных [21]. В этот архив входят данные регистрации уровня излучения на уровне шеи (включающего излучение и от остатков ЩЖ, и от окружающих их кровеносных сосудов и тканей) для 42 пациентов, что соответствует повременному измерению накопления и выведения активности в ЩЖ, а также данные регистрации уровня излучения на уровне бедра, что соответствует повременному измерению уровня активности только в кровеносных сосудах.

По данным [21]: «В целях облучения остаточной ткани ЩЖ через 4–6 недель после хирургического лечения взрослым пациентам назначали активности  $^{131}\text{I}$  ( $2,5 \pm 0,3$ ) ГБк (прием внутрь). Накануне радиойодотерапии пациентам вводили диагностическую метку — тот же препарат ( $^{131}\text{I}$ ), активность которого составляла 0,6 или 1,2 МБк».

Поскольку в модели отражена убыль активных клеток, то из общего объема данных отбирались данные пациентов, у которых общая масса остатка ЩЖ могла быть определена (у остальных значение массы принималось равным стандартному значению). По данным [21], «ультразвуковой метод позволяет ... оценить ... с ошибкой не более 7–10 % объемы органов и тканей». Реальная погрешность определения массы остатков ЩЖ может быть выше из-за возникновения отека шеи после операции и, как следствие, затруднений при определении размеров по данным УЗИ. Вторым критерием отбора является изменение КНВ на этапе выведения (излом кривой). В итоге нами была определена выборка данных для шести пациентов.

Порядок идентификации параметров:

1) выделяется линейный участок КНВ (рис. 4), на котором кинетика радиоiodа описывается линейной камерной моделью, т.е. системой уравнений (1), и здесь принимается  $k_{21} = 0$ ; константы  $k_{ij}$  определяются численным методом идентификации аналогично алгоритму [23] с использованием массива экспериментальных данных, отвечающих данному временному промежутку;

2) выделяется нелинейный участок (рис. 4), на котором кинетика радиоiodа описывается нелинейной камерной моделью, т.е. системой уравнений (13), и коммуникациями транспорта (9) – (11). Идентификация параметров  $k_{ij}^N$  осуществляется на основе экспериментальных данных для этого временного этапа; алгоритм численного определения кинетических параметров в целом следует схеме, изложенной в [23] для линейного случая, но его реализация значительно усложняется.

Для численной идентификации описанных кинетических параметров представленной модели был разработан специальный программный комплекс на языке программирования ФОРТРАН.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены расчетные значения поглощенной дозы в остатках ЩЖ, как полученные в данном исследовании для версий 1 и 2 модели, так и взятые из работы [21]. Приведены расчетные значения пороговых доз. Полученные значения пороговой дозы значительно отличаются от общепринятого значения ( $D^* = 300\text{--}400$  Гр). Поскольку при этом наблюдается полный эффект аблации, то было выдвинуто предположение, что используемые значения массы остатков значительно отличаются от реальных из-за погрешностей измерения. Полученные оценки пересчета исходной массы приведены в табл. 1. В табл. 2 приведены идентифицированные значения

Таблица 1

### Результаты определения поглощенной дозы в остатках ЩЖ

Пациент	Поглощенная доза в остатках ЩЖ, $10^2$ Гр			«Пороговое» время $t_{\text{порог}}$ , Ч		«Пороговая» доза $D_{\text{порог}}$ , $10^2$ Гр		Масса остатков ЩЖ, г				по данным [21]
	версия 1	версия 2	по данным [21]	версия 1	версия 2	версия 1	версия 2	версия 1		версия 2		
								$m_{300}$	$m_{400}$	$m_{300}$	$m_{400}$	
1	2,8	2,9	6,2	45,0	44,9	2,1	2,1	0,6	0,8	0,6	0,8	0,6
2	9,8	11,3	2,8	68,0	68,2	7,9	7,9	0,5	0,7	0,5	0,6	1,8
3	7,1	11,4	9,8	95,7	68,2	6,0	7,9	0,5	0,6	0,3	0,4	1,2
4	7,0	7,3	7,1	61,2	62,5	5,3	5,4	0,4	0,6	0,4	0,6	1,1
5	3,4	5,4	7,0	95,1	95,0	2,8	2,7	4,3	5,8	2,7	3,6	4,8
6	6,0	7,5	3,4	97,8	103,0	5,2	5,4	2,0	2,7	1,6	2,1	4,0

Примечание:  $m_{300}$  — пересчет массы остатков ЩЖ с учетом пороговой дозы 300 Гр,  $m_{400}$  — пересчет массы остатков ЩЖ с учетом пороговой дозы 400 Гр.

Таблица 2

### Результаты идентификации констант скорости на линейном участке и компонент функций скорости на нелинейном участке кривой функции удержания радиойода

Пациент	Константы скорости на линейном участке КНВ, $c^{-1}$				Компоненты функций констант скорости на нелинейном участке КНВ, $c^{-1}$				Параметр формулы (2)	
	$k_{12}$	$k_{23}$	$k_{34}$	$k_5$	$k_{21}$		$k_{34}$		$\alpha, \times 10^{-4}$	
					версия 1	версия 2	версия 1	версия 2	версия 1	версия 2
1	0,02	1,5	0,95	0,39	$2 \times 10^{-3}$	$9 \times 10^{-6}$	13,0	40,0	7,9	2,7
2	0,09	3,4	0,01	0,04	$4 \times 10^{-5}$	3,0	0,4	0,4	3,9	2,4
3	0,02	3,5	0,01	0,01	$2 \times 10^{-8}$	3,0	1,0	0,4	1,8	2,4
4	0,03	1,7	0,02	0,04	5,3	0,1	0,2	0,3	1,4	0,9
5	0,01	3,7	0,01	0,04	1,0	48,9	1,6	0,2	2,4	10,0
6	0,02	3,4	0,01	0,50	1,6	16,3	0,4	0,6	15,6	8,2

констант коммуникации для линейной модели кинетики, соответствующей линейному участку КНВ. Приведены расчетные поправки к параметрам коммуникации нелинейной модели и значения константы  $\alpha$  модели “выжигания”, описываемой выражением (2).

Результаты моделирования кинетики РФП в различных камерах системы транспорта  $^{131}\text{I}$  приведены на рис. 5. На графиках представлены кривые, соответствующие измерениям уровня излучения радиойода без учета “фона крови” и разницы экспериментальных данных, полученных при измерении на уровне шеи и бедра. Отметим, что на КНВ в камере крови также проявляется процесс разрушения тиреоцитов: нарастание радиойода после достижения в остатках ЩЖ значений поглощенной дозы порядка пороговой дозы. Еще одной важной особенностью рассчитанных кинетических зависимостей является наличие третьей фазы на КНВ для остатков ЩЖ у

больных 2, 5 и 6. Наличие третьей фазы упоминается в работе [21] и, как уже говорилось выше, предположительно обусловлено разрушением большей части клеток остаточной ткани к определенному моменту времени, а дальнейшая динамика обусловлена либо механизмами остаточного выведения, либо выведением радиойода из небольшого количества оставшихся активными клеток.

Представлены также графики кинетики радиойода в различных камерах:  $q_2$  и  $q_3$  для пациента 1 (рис. 6, а);  $q_1$  и  $q_4$  для пациента 1 (рис. 6, б);  $q_5$  для пациента 3 — для версий 1 и 2 модели (рис. 7). На рис. 8 представлен график изменения массы ЩЖ для пациента 2.

На рис. 6 наблюдается значительное различие в долях выведения радиойода, которые рассчитаны в рамках разных версий модели. При наличии результатов радиометрии мочи пациента можно было бы сделать однозначный выбор в пользу той или иной версии модели. Такие измерения в некоторых слу-

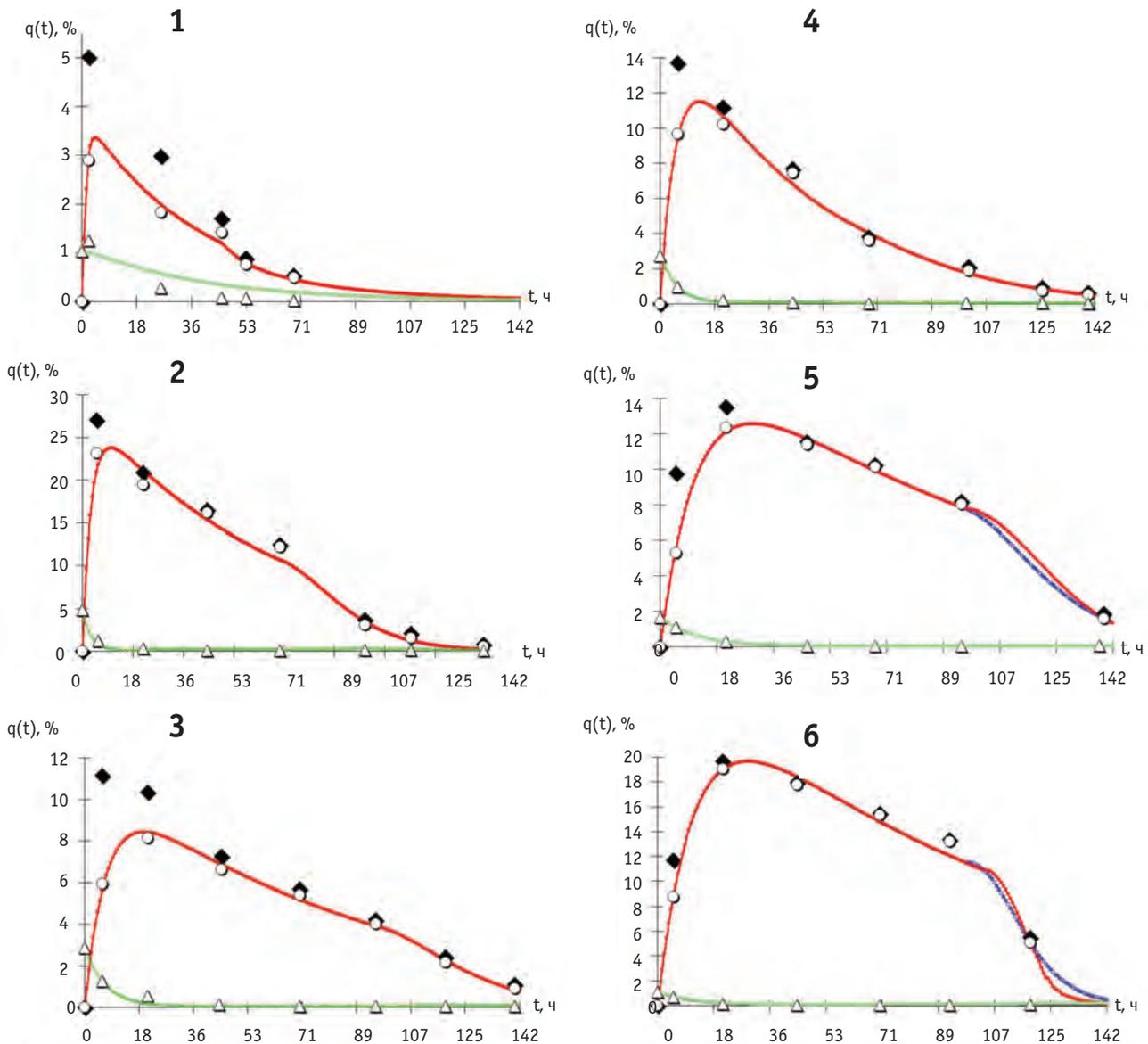


Рис. 5. Расчетные кривые накопления–выведения суммарного радиоioda в ЩЖ (красным цветом — версия 1 модели, синим цветом — версия 2 модели) и в крови (зеленым цветом).

◇ — данные радиометрии на уровне шеи без вычета фона крови; ○ — накопление радиоioda в ЩЖ с вычетом фона крови; △ — данные радиометрии на уровне бедра

чаях позволили бы значительно снизить неопределенность в значениях измеряемой активной массы остатков ЩЖ, по крайней мере, оценить, меньше или больше эта масса 1 г. Следует также отметить различие кривых, полученных с учетом и без учета радиометрии на уровне бедра. Можно заключить, что для получения более надежного массива данных по сравнению с традиционной методикой радиометрии необходима разработка комплексного подхода к сбору данных. Сравнением КНВ для двух версий моде-

ли, представленных на рис. 5 для пациентов 5 и 6, показана невозможность различить обе версии.

Значения идентифицированных констант  $\alpha$  только для ряда пациентов значимы (1 — для версии 1 модели, 5 — для версии 2 модели, 6 — для версий 1 и 2 модели), что можно объяснить преобладанием механизма “выжигания” по типу (2). А в остальных случаях вклад механизма (2), по-видимому, незначим по сравнению с вкладом механизма “выжигания” по типу (9)–(11).

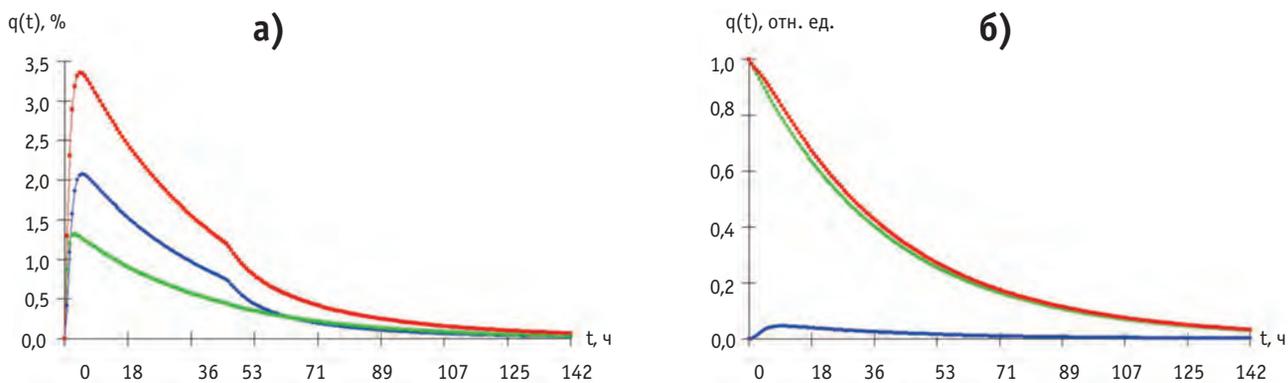


Рис. 6. Кривые накопления–выведения в ЩЖ (а) и в крови (б).  
 Красным цветом — суммарная активность  $^{131}\text{I}$   
 Синим и зеленым цветом — активность  $^{131}\text{I}$  в виде йодных субстратов и йода

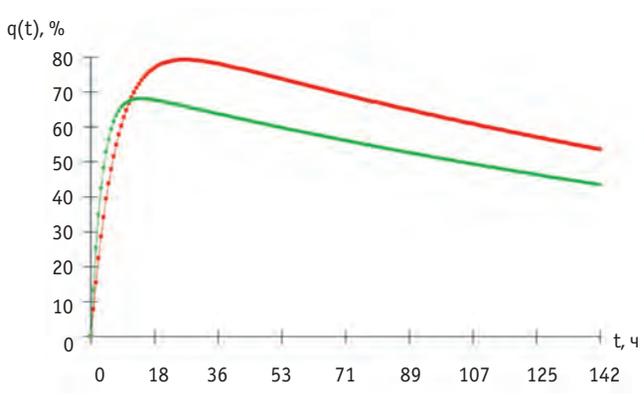


Рис. 7. Кривые выведения  $^{131}\text{I}$  через мочевыводящие пути (красным цветом — версия 1 модели, зеленым цветом — версия 2 модели)

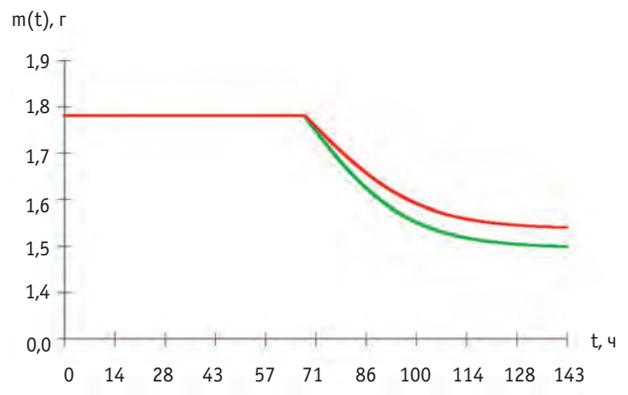


Рис. 8. График изменения массы остатков ЩЖ (красным цветом — версия 1 модели, зеленым цветом — версия 2 модели)

**Выводы**

1. Введение порогового эффекта разрушения тироцитов остаточной ткани (наблюдается у части пациентов) позволило математически описать нарастание выведения органифицированных субстратов радиоактивного йода в крови.
2. Идентифицированы параметры модели для двух ее версий по данным шести пациентов. Получены значения очаговых поглощенных доз внутреннего облучения остатков ЩЖ пациентов  $\beta$ -излучением  $^{131}\text{I}$ .
3. Предложенная методика может быть использована для апостериорной дозиметрии РИТ больных ДРЩЖ при условии получения достоверных значений масс остатков ЩЖ, а представленная математическая модель — для целей дозиметрического планирования РИТ.

**Приложение**

В предположении  $\beta = 0$  после логарифмирования и дифференцирования по  $t$  формулы (2) получим соответствующее уравнение скорости изменения аблатируемой массы:

$$\frac{d}{dt} [\ln \mu(t)] = -\alpha \frac{dD(t)}{dt}, \tag{A1}$$

где в целях удобства введены функции

$$D(t) = \frac{RA_0}{m(t)} \bar{Y}(t), \tag{A2}$$

$$\bar{Y}(t) = \int_0^t q_{\text{ЩЖ}}(\tau) d\tau, \tag{A3}$$

где  $A_0$  — введенная пациенту активность,  $q_{\text{ЩЖ}}(t) = q_2(t) + q_3(t)$  — суммарная относительная активность радиойода в остатках ЩЖ,  $R$  — константа пересчета поглощенной дозы.

Как уже было сказано выше, при определенных условиях константа пересчета поглощенной дозы зависит от объема ЩЖ, поэтому

$$\frac{dD(t)}{dt} = \frac{A_0}{m(0)} \left[ \frac{d}{dt} \left( \frac{R(m(t))}{\mu(t)} \right) \bar{Y}(t) + \frac{R(m(t))}{\mu(t)} q_{\text{ЩЖ}}(t) \right], \quad (\text{A4})$$

Для версии 1 модели:

$$\frac{dD(t)}{dt} = \frac{RA_0}{m(0)} \left[ -\frac{\bar{Y}(t)}{\mu^2(t)} \frac{d\mu(t)}{dt} + \frac{1}{\mu(t)} q_{\text{ЩЖ}}(t) \right], \quad (\text{A5})$$

тогда

$$\frac{d}{dt} [\ln \mu(t)] = \frac{-\alpha \aleph q_{\text{ЩЖ}}(t) E(t)}{\mu^2(t) - \alpha \aleph \bar{Y}(t) E(t)}, \quad (\text{A6})$$

где

$$\aleph = \frac{RA_0}{m(0)} \quad \text{и} \quad E = \exp[-\alpha(D(t) - D_n)].$$

Для версии 2 модели:

т.к.  $\frac{R(m(t))}{\mu(t)} = \text{const}_1$ , то

$$\frac{dD(t)}{dt} = \frac{A_0}{m(0)} \text{const}_1 \times q_{\text{ЩЖ}}(t) = \text{const}_2 q_{\text{ЩЖ}}(t), \quad (\text{A7})$$

тогда

$$\frac{dD(t)}{dt} = \frac{RA_0}{m(0)} \left[ -\frac{\bar{Y}(t)}{\mu^2(t)} \frac{d\mu(t)}{dt} + \frac{1}{\mu(t)} q_{\text{ЩЖ}}(t) \right]. \quad (\text{A8})$$

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Venua R.S., Cicale N.R., Sonenberg M., Rawson R.W.* The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. // *AJR Radium Ther. Nucl. Med.*, 1962, **87**, P. 171–182.
2. *Maxon H.R., Englaro E.E., Thomas S.R. et al.* Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer — a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. // *J. Nucl. Med.*, 1992, **33**, No. 6, P. 1132–1136.
3. *F. Farias de Lima, M.G. Stabin, H.J. Khoury.* Optimization of ablative dose for thyroid cancer. // *Alasbimn J.*, 2007, **9**, No. 36, Article No. AJ36–2.
4. *Pacini F., Molinaro E., Castagna M.G., Lippi F.* Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. // *J. Clinical Endocrinol. & Metabolism*, 2002, **87**, No. 9, P. 4063–4068.
5. *Hönscheid H., Lassmann M., Luster M. et al.* Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. // *J. Nucl. Med.*, 2006, **47**, No. 4, P. 648–654.
6. *Hermanska J., Karny M., Zimak J.* Improved prediction of therapeutic absorbed doses of radioiodine in the treatment of thyroid carcinoma. // *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, P. 1084–1090.
7. *Suhail A.R., Nicholas J., Thalib L., Onitilo A.* Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. // *Clinical Med. & Res.*, 2007, **5**, No. 2, P. 87–90.
8. *Hackshaw A., Harmer C., Mallick U. et al.* <sup>131</sup>I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. // *J. Clinical Endocrinol. & Metabolism*, 2007, **92**, No. 1, P. 28–38.
9. *Ahmed S., Jahan Q.M., Demir M., Zakaria G.A.* Study on radioiodine distribution over several organs of the thyroid cancer patients to determine the effective dose equivalent that relates to fatal occurrences: a clinical perspective. // *World J. Nucl. Med.*, 2004, **3**, No. 2, P. 131–136.
10. *Sisson J.C., Avram A.M., Lawson S.A. et al.* The so-called stunning of thyroid tissue. // *J. Nucl. Med.*, 2006, **47**, No. 9, P. 1406–1411.
11. *Чабань Ю.М., Тимохина О.В., Матусевич Е.С. и соавт.* Экспериментальное обоснование возможности проведения дозиметрического планирования терапии радиоактивным йодом злокачественных патологий щитовидной железы. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2007, **55**, № 2, С. 43–54.
12. *Soley M. H., Foreman N.* Radioiodine Therapy in Graves' Disease. A Review. From the Department of Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, 1949, P. 1367–1374.
13. *Snyder J., Gorman C., Scanlon P.* Thyroid remnant ablation: questionable pursuit of an III-defined goal. // *J. Nucl. Med.*, 1983, **24**, P. 659–665.
14. *Sheng-Pin Changlai, Pai-Jung Chang, Chien-Yi Chen.* Biodistribution and dosimetry of <sup>131</sup>I in thyroidectomy patients using semiquantitative-camera imaging. // *Cancer Biother. & Radiopharmaceuticals*, 2008, **23**, No. 6, P. 759–765.
15. *Chien-Yi Chen, Pai-Jung Chang, Sheng-Pin Changlai, Lung-Kwang Pan.* Effective half-life of iodine for five thyroidectomy patients using an *in vivo* gamma camera approach. // *J. Radiat. Res.*, 2007, **48**, No. 6, P. 485–493.
16. *Singh B., Sharma S.M., Patel M.C. et al.* Kinetics of large therapy doses of <sup>131</sup>I in patients with thyroid cancer. // *J. Nucl. Med.*, 1973, **15**, No. 8, P. 674–678.
17. *Traino A.C. et al.* A dosimetric algorithm for patient-specific <sup>131</sup>I therapy of thyroid cancer based on a prescribed target-mass reduction. // *Phys. Med. Biol.*, 2006, **51**, P. 6449–6456.
18. *Gerard S. K., Park H.M.* <sup>131</sup>I dosimetry and thyroid

- stunning. // J. Nucl. Med., 2003, **44**, No. 12, P. 2039–2040.
19. *Yeung H.W.D., Humm J. L., Larson S.M.* Radioiodine uptake in thyroid remnants during therapy after tracer dosimetry. // J. Nucl. Med., 2000, **41**, No. 6, P. 1082–1085.
  20. *Lassmann M., Luster M., Honscheid H., Reiners C.* Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. // J. Nucl. Med., 2004, **45**, No. 4, P. 619–625.
  21. *Чабань Ю. М.* Дозиметрическое обеспечение радионуклидной технологии лечения с использованием <sup>131</sup>I. Дис. канд. физ.-мат. наук. — Обнинск, 2007.
  22. *Матусевич Е.С., Колесов В.В., Ставинский В.С. и соавт.* Математическое моделирование активности радиоioda в щитовидной железе. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2002, **47**, № 3, С. 51–58.
  23. *Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С. и соавт.* Применение методов математического моделирования в ядерной медицине. Под ред. *Е.С. Матусевича*. — Обнинск, 2006, 204 с.
  24. *Hui T.E., Fisher D.R., Johnson J.R.* Localized beta dosimetry of <sup>131</sup>I in human thyroid. // Fifth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Tennessee, 1991, May 7–10, P. 544–556.
  25. *Классовский Ю.А.* О влиянии фактора микрораспределения дозы на эффект облучения щитовидной железы. // Вестник АМН СССР, 1967, № 12, С. 25–30.
  26. *Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A., Pentlow K.S.* Patient-specific dosimetry for <sup>131</sup>I thyroid cancer therapy using <sup>124</sup>I PET and 3-dimensional internal dosimetry (3D-ID) software. // J. Nucl. Med., 2004, **45**, No. 8, P. 366–372.
  27. *Lassmann M., Honscheid H.* Spatial dose mapping for individualizing radioiodine treatment. // J. Nucl. Med., 2007, **48**, No. 1, P. 2–4.
  28. *Власова О.П.* Метод идентификации параметров метаболизма йода и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии щитовидной железы с <sup>131</sup>I. Дисс. канд. биол. наук. — М., 2010.
  29. *Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А.* Радиобиология человека и животных. Учеб. пособие. Под ред. *С.П. Ярмоненко*. — М.: Высш. шк., 2004.
  30. *Ситникова Е.А., Капчигашев С.П., Колесов В.В., Матусевич Е.С.* Расчет дозовых коэффициентов в щитовидной железе для изотопов I-131, I-132, I-133. // Экология энергетики, 1997, № 6, С. 20–22.
  31. *Postgerd P., Himmelman J., Lindencrona U., Bhogal N.* Stunning of iodide transport by <sup>131</sup>I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. // J. Nucl. Med., 2002, **43**, No.6, P. 828–834.

Поступила: 04.02.2012

Принята к публикации: 17.02.2012

**К.В. Котенко, В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.А. Перминова**  
**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИНАРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**  
**В МЕДИЦИНЕ**

**K.V. Kotenko, V.Yu. Soloviev, A.Yu. Bushmanov, V.A. Perminova**  
**Binary Technologies in Medicine: Perspectives**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Обзор существующих на данный момент и перспективных, находящихся в стадии отработки, бинарных технологий в медицине, связанных с адресной доставкой определенного субстрата к органам-мишеням с последующим физическим воздействием для создания суммарного терапевтического эффекта.

**Материал и методы:** Бинарные технологии предполагают двухступенчатую схему использования. Первый шаг – адресная доставка определенного субстрата к органам или клеткам органа-мишени и второй – использование дополнительных физических воздействий на этот субстрат, которые создают требуемый интегральный терапевтический эффект. К данным технологиям можно отнести нейтроно- и фотонзахватную терапию (НЗТ и ФЗТ), а также фотодинамическую, лазерную и СВЧ-терапию.

**Результаты:** Оценены достоинства и недостатки рассмотренных методов, их сравнительные стоимостные характеристики и перспективы использования для лечения онкологических заболеваний.

**Выводы:** Наиболее дорогим из рассмотренных и давно используемых методов является НЗТ – стоимость оборудования, равно как и одного курса лечения, достаточно высока, и мало количество пациентов, имеющих возможность проходить курс лечения (несколько сотен человек в год). ФЗТ отличается более низкой стоимостью оборудования, однако технология использования находится в стадии разработки. При лазерной терапии раковых опухолей основной проблемой является гибель клеток преимущественно (до 70 %) путем некроза, а не апоптоза, т.е. вопрос сводится к четкому контролю температуры в облучаемой области. При СВЧ-терапии, в зависимости от длины волны, излучение может проникать в организм на достаточную глубину, что дает возможность лечения и некоторых внутренних органов. Сравнительно низкая стоимость СВЧ-терапии может сделать лечение относительно доступным для большинства пациентов. Однако пока слишком мало информации о конкретных достижениях в этой области.

**Ключевые слова:** бинарные технологии, онкология, нейтронозахватная терапия, фотонзахватная терапия, лазерная диагностика, лазерная терапия, СВЧ-терапия

## ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of research is to overview existing, developing and perspective binary technologies, related to precise drug delivery to target organ and following physical influence to make cumulative therapeutic outcome.

**Material and methods:** Binary technologies presuppose two-stage scheme of application. The first step – certain substrate delivery to organs or target organ cells, the second step – using of supplementary physical influence on this substrate, which, therefore, leads to required cumulative therapeutic outcome. These technologies enclose neutron capture therapy, photon capture therapy, laser diagnostics, photodynamic, laser and microwave thermal therapy.

**Results:** Advantages and disadvantages of reviewed methods, relative cost of the methods and perspectives of application in oncological diseases treatment are estimated.

**Conclusion:** The most expensive and utilized for long time method considered is neutron capture therapy, cost of equipment as well as cost of course of medical treatment rather high; spatter of patients has possibility to be under the treatment (several hundred patients per year). Photon capture therapy is notable for its rather low cost of equipment, but this technology is still under development. In laser therapy, the main problem is the cell death mainly due to necrosis (70 %), not due to apoptosis; thus, the problem comes to accurate temperature control of irradiated area. In microwave thermal therapy, depending on wavelength, irradiation can penetrate deeply into organism, that gives a possibility to treat some internal organs. Relatively low cost of microwave thermal therapy can make the treatment comparatively affordable for most of patients. Though there is no much information about certain results of this type of therapy.

**Key words:** binary technologies, oncology, neutron capture therapy, photon capture therapy, laser diagnostics, laser therapy, microwave thermal therapy

**Введение**

Основной схемой использования лекарственных препаратов нового поколения является адресная доставка лекарственного вещества к органу или клеткам органа-мишени с последующим высвобождением биологически активного субстрата.

*Бинарными* технологиями в медицине принято называть технологии, при реализации которых эффект

воздействия на биологическую ткань (как правило, это связано, прежде всего, с лечением онкологических заболеваний) создается путем дополнительного воздействия на доставленное к органу-мишени вещество физическими методами. Таким физическим воздействием может быть нагревание области органа-мишени с помощью, например, лазерного или СВЧ-излучения. *А бинарные радиационные* тех-

нологии создают требуемый биологический эффект за счет суммирования дозы излучения от внешнего источника с дозой, образующейся непосредственно в облучаемой мишени в результате ядерного или иного взаимодействия излучения с атомами определенных элементов, входящих в состав вещества мишени.

Бинарные технологии предполагают двухступенчатую схему использования. Первый шаг – адресная доставка определенного субстрата к органам или клеткам органа-мишени и второй – использование дополнительных физических воздействий на этот субстрат, которые создают требуемый интегральный терапевтический эффект. К данным технологиям можно отнести нейтроно- и фотонозахватную терапию (НЗТ и ФЗТ), лазерную диагностику и фотодинамическую, лазерную и СВЧ-терапию.

В настоящем обзоре кратко описывается перспективы использования рассматриваемых методов, кроме двух последних, несколько выпадающих из общей направленности обзора, и дается сравнительный анализ их достоинств и недостатков.

#### **Адресная доставка субстрата к клеткам мишени**

Аналізу принципов адресной доставки лекарственного вещества или его компонентов к органу или клеткам мишени посвящено достаточно много оригинальных работ, например, [1–6]. Использование наночастиц в качестве исходного фрагмента в бинарных технологиях является одним из перспективных направлений в современной медицине, включая один из основных аспектов – адресную доставку при диагностике и терапии онкологических заболеваний [7–13].

К настоящему времени в России разработано несколько средств направленной доставки лекарственных агентов, в том числе [14], однако в данном обзоре мы коснемся только одного, достаточно перспективного, на наш взгляд, способа, предложенного отечественными учеными.

В Институте биоорганической химии РАН (ИБХ РАН) было разработано искусственное белковое соединение барназа–барстар [15], одна часть этого соединения – фермент бактериальная рибонуклеаза (барназа), вторая – ее природный ингибитор, белок барстар. К барназе прикрепляется один элемент запрограммированного соединения, а к барстару – другой. В качестве «прицепа» могут выступать компоненты разной природы: флуоресцентные белки, квантовые точки, биологические токсины, наночастицы золота и др. Такое соединение можно собирать, как конструктор, и нацеливать на взаимодействие с нужными клетками организма или молекулами.

Другими словами, имеются все основания утверждать, что практически реализована идея создания «универсальной нанокапсулы», которая способна доставлять требуемый субстрат с наночастицами к клеткам органа-мишени, и что появилась реальная возможность более эффективного использования бинарных технологий в медицине.

#### **Нейтронозахватная терапия (НЗТ)**

Суть метода НЗТ состоит во взаимодействии тепловых нейтронов с атомами, имеющими высокое сечение захвата нейтронов, которыми предварительно насыщается опухоль. Если вещества, содержащие такие элементы, как  $^{10}\text{B}$ ,  $^6\text{Li}$ ,  $\text{Cd}$  и  $\text{Gd}$ , избирательно накопить в опухоли, а затем облучать потоком тепловых или эпитепловых нейтронов, то возможно интенсивное поражение опухолевых клеток при минимальном воздействии на окружающие опухоль нормальные ткани. Эта особенность НЗТ позволяет эффективно воздействовать на те опухоли (в частности, ряд злокачественных новообразований головного мозга), которые в настоящее время считаются практически инкурабельными. Чаще всего для целей НЗТ используются вещества, содержащие  $^{10}\text{B}$ , поскольку при воздействии на этот элемент тепловыми нейтронами образуются  $\alpha$ -частицы и ядра  $^7\text{Li}$ , обладающие важными для создания необходимого эффекта свойствами плотноионизирующих излучений и минимальным пробегом (5–10 мкм), что сравнимо с размером клетки и позволяет добиться эффективного и избирательного поражения на уровне даже одной клетки.

Технология НЗТ используется уже несколько десятилетий, и по этой проблеме имеется достаточно большое число публикаций, среди которых можно отметить [16–25].

*Характеристика метода.* Поскольку главным минусом всех изобретаемых методов лечения рака является то, что они не универсальны, т.е. подходят для лечения одних видов опухолей и мало эффективны или вовсе непригодны при лечении других, то недостатком широко применяемых методов лучевой терапии является низкая избирательность поражения опухолевых клеток, особенно в тех случаях, когда опухоль имеет сложную форму. НЗТ опухолей, которая является к тому же еще и наиболее сложной, наукоемкой и дорогостоящей технологией, ориентирована на лечение таких видов злокачественных новообразований, которые плохо поддаются или практически не поддаются никаким другим методам лучевой терапии.

Данная технология имеет высокую привлекательность за счет избирательного воздействия непо-

средственно на клетки злокачественных опухолей.  $^{10}\text{В}$ -НЗТ является классической бинарной радиационной технологией лечения наиболее сложных форм и локализаций опухолей на поздних стадиях заболеваний, обеспечивающей преимущественное поражение раковых клеток на уровне ДНК. В частности, данный метод является одним из приоритетных при лечении таких опухолей мозга, как мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитома, позволяя добиваться пятилетней выживаемости в 20–60 % случаев.

$^{10}\text{В}$ -НЗТ – уникальная возможность лечения наиболее сложных форм и тяжелых стадий онкологических заболеваний. Одно из основных преимуществ  $^{10}\text{В}$ -НЗТ заключается в том, что сублетальные и потенциально летальные повреждения ДНК не репарируются благодаря высокой вероятности повреждения или разрыва обеих спиралей ДНК. Благодаря указанным возможностям  $^{10}\text{В}$ -НЗТ используется для лечения опухолей мозга и опухолей значительных объемов.

В отечественной практике проведены предклинические испытания НЗТ меланомы и саркомы препаратами Дипентаст и ВРА – *in vitro*, *in vivo* (на лабораторных животных с трансплантированными в конечность опухолями), а также на собаках со спонтанными злокачественными новообразованиями. Определены условия, при которых эффективность лечения достигает 80 % [26]. Результаты предклинических испытаний НЗТ с препаратами ВРА на собаках со спонтанной меланомой свидетельствуют о высокой эффективности метода. Первичный очаг после НЗТ подвергается полной регрессии. На первых стадиях заболевания удается достичь полного излечения. В этих случаях не зарегистрировано рецидивов. Общее состояние животных после облучения потоком нейтронов, включая побочные эффекты (местные поражения кожи), было удовлетворительным в конце срока наблюдений. В результате разработана и испытана комплексная НЗТ остеосаркомы у животных [26].

Российскими учеными было предложено вводить препарат в артерию, питающую опухоль, сочетать  $^{10}\text{В}$ - и Gd-содержащие средства, чтобы усилить эффективность воздействия пучка нейтронов, и, наконец, разработаны свои собственные, российского производства, препараты – дипентаст и борфенилаланин [27]. Однако до настоящего времени нет информации о реальном использовании в России технологии НЗТ при лечении людей.

Первый положительный опыт НЗТ связан с лечением безнадежных пациентов с опухолями мозга. Обнадёживающие результаты использования НЗТ были получены Х.Хатанака и его коллегами при облучении области опухоли после проведения хирур-

гической резекции [28]. Таким образом, пяти- и десятилетняя выживаемость составила 10,4 % и 5,7 % соответственно [29, 30]. Начиная с 1968 г. до настоящего времени авторы получили опыт лечения более чем 200 человек. Около 150 больных было пролечено начиная с середины 90-х гг. в центрах США и Европы [30]. Работа по усовершенствованию технологии НЗТ проводилась специалистами Финляндии, Швеции, а также учеными Брукхейвенской национальной лаборатории (BNL) и Массачусетского технологического института [31–36]. Теоретически НЗТ можно будет применять для лечения самых разнообразных опухолей.

Клинические исследования в области НЗТ получили широкое распространение в мире [34, 37–55]. В России также имеются определенные результаты предклинических исследований, прежде всего, в Москве и Обнинске [17, 56–60]. В перспективе для медицинских технологий НЗТ могут быть адаптированы ядерные реакторы в нескольких российских научных центрах – Москве, Санкт-Петербурге, Дмитровграде, Обнинске, Томске, Снежинске.

Стоимость метода лучевого лечения опухолей в 1,7 раза ниже хирургического и в четыре раза меньше химиотерапии. Ориентировочная стоимость создания терапевтического комплекса на реакторе РУТА (г. Обнинск) [61] оценивается в ~15 млрд долл. США. Подобный терапевтический комплекс может оказывать специализированную медицинскую помощь ~200 пациентам в год. Стоимость аналогичных услуг на мировом рынке составляет, по разным источникам, от 40 до 100 тыс. долл. США за один курс лечения [62]. Прогнозируют, что стоимость лечения методом НЗТ за рубежом будет составлять более 50 тыс. долл. США, в России – порядка 3–5 тыс. долл. США [63].

К недостаткам данной технологии относятся ограниченность ее применения (неэффективность при лечении некоторых типов онкологических заболеваний), ее высокая стоимость (необходим мощный источник нейтронного излучения, например, ядерный реактор), определенное переоблучение здоровых тканей за счет нейтронного излучения, а также во многом нерешенный вопрос адресной доставки  $^{10}\text{В}$ - и Gd-содержащих комплексов (в пилотных экспериментах на лабораторных животных область опухоли «обкалывалась» путем шприцевания)<sup>1</sup> [64].

<sup>1</sup> На данный момент известно только два бор-содержащих соединения, наиболее полно исследованных в клинических условиях: боркапнат или борный сульфидрил (BSH) и L-р-борфенилаланин (ВРА).

### **Фотозахватная терапия (ФЗТ)**

В настоящее время активно изучается возможность использования для терапии опухолей другого физического явления — фотоэффекта. При этом вещество мишени, содержащее ядра с высоким атомным номером, облучаются гамма-квантами с последующей реакцией испускания электронов с К-оболочки. Эта технология имеет гораздо меньшую предысторию, и информация о реально достигнутых результатах пока носит фрагментарный характер. Два физических явления могут быть использованы для подобного вида терапии: это захват тепловых нейтронов, главным образом  $^{10}\text{B}$  и  $\text{Gd}$ , входящими в состав препарата, и фотоэффект.

Физический принцип ФЗТ также состоит в увеличении локального энерговыделения вызванного электронами фотопоглощения и сопутствующего Оже-каскада на атомах «тяжелых» элементов ( $\text{Gd}$ ,  $\text{Pt}$  и т.п.), входящих в состав специальных препаратов. В диапазоне энергий фотонов от 1 до 10 кэВ преобладают процессы передачи энергии электронам в результате фотоэффекта и комптоновского рассеяния. Энергетический ход сечений поглощения энергии фотонов в области энергии 1–150 кэВ биологической ткани и тяжелыми элементами различаются на полтора–два порядка [65].

Терапевтическая эффективность ФЗТ с применением  $\text{Gd}$  теоретически обоснована: экспериментально доказана возможность повышения поглощенной дозы в опухоли без увеличения дозовой нагрузки на окружающие ткани за счет фотоэффекта, возникающего при взаимодействии рентгеновского излучения с  $\text{Gd}$ , введенным в опухоль в составе препарата дипентаст (на примере асцитной карциномы Эрлиха линии ELD у мышей и саркомы C-45 у крыс). Эффективность метода проявлялась в появлении полной резорбции новообразований уже после одной процедуры ФЗТ по сравнению с облучением опухоли без препарата [66].

Интерес к новому виду лучевой терапии обусловлен необходимостью разработки новых эффективных методов лучевой терапии и более низкой, по сравнению с источниками электронов, гамма-излучения, протонов, нейтронов и ионов углерода, стоимостью облучательной аппаратуры, а также ее мобильностью и возможностью массового применения в различных медицинских учреждениях. В настоящий момент проблема состоит в разработке надежных отечественных портативных источников рентгеновского излучения, которые бы создавали оптимальные условия для реализации фотоэффекта [67]. Для широкого использования в клинической онкологической практике эта технология имеет определенные перспективы, поскольку источники

рентгеновского излучения мобильны, при массовом производстве могут быть относительно дешевы и не требуют при их эксплуатации специальных помещений с мощной радиационной защитой, что создает условия для широкого использования ФЗТ в лечении онкологических заболеваний. Вместе с тем, следует также отметить и такие недостатки технологии, как возможность ее использования только при лечении поверхностно расположенных опухолей и высокая вероятность возникновения токсического и химического воздействия на здоровые ткани, что, несомненно, накладывает определенные ограничения на клиническое применение ФЗТ.

### **Фотодинамическая терапия (ФДТ)**

ФДТ фактически является одним из видов лазерной терапии, однако этот метод лечения раковых опухолей обсуждается отдельно, поскольку здесь ключевую роль играют не наночастицы золота, а так называемые фотосенсибилизаторы.

Метод ФДТ основан на применении экзогенных фотосенсибилизаторов, обладающих способностью избирательно накапливаться в тканях злокачественной опухоли и под действием света или лазерного излучения вызывать фотохимические реакции, приводящие к разрушению раковых клеток [68]. В механизме противоопухолевого воздействия, в первую очередь, следует отметить фотохимические реакции с образованием синглетного кислорода, повреждающего клеточные мембраны. Усиление прямого фототоксического эффекта происходит благодаря нарушению кровообращения опухоли при повреждении эндотелия сосудов опухоли, термическому воздействию поглощенных квантов света, а также цитокиновыми реакциями.

Основными параметрами ФДТ являются доза препарата, лекарственно-световой интервал и плотность световой энергии, подводимой к опухоли, но решающими факторами реализации механизмов действия ФДТ является вид фотосенсибилизатора и свойственная ему длина волны возбуждающего света, от чего зависит глубина его проникновения в ткани и интенсивность разрушения опухоли. В настоящее время в мировой клинической практике используются 15 фотосенсибилизаторов первого и второго поколения, в том числе пять — отечественного производства [69]. Сенсибилизатор вводится в организм чаще всего внутривенно, но может применяться аппликационно или перорально. Вещества для ФДТ избирательно накапливаются в опухоли, область которой затем облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя. В качестве источника в настоящее время используются

лазерные установки, позволяющие излучать свет определенной длины волны и высокой интенсивности.

В настоящее время ФДТ признана одним из перспективных направлений лечения злокачественных опухолей различных локализаций [70–77]. Эффективность метода установлена при лечении пищевода, легких, мочевого пузыря. Существует ряд клинических данных, свидетельствующих о положительном эффекте ФДТ в терапии опухолей головы и шеи, рака кожи, саркомы Капоши, метастазов злокачественных опухолей молочной железы, карцином яичников, злокачественных глиом и других опухолей [78–81]. Основным недостатком данной технологии является, так же как и в ФЗТ, узкая применимость, поскольку эффективность лечения данным методом может обеспечить только для поверхностно расположенных опухолей.

### **Лазерная диагностика и терапия**

Настоящий обзор посвящен бинарным терапевтическим технологиям, однако в данном разделе мы считаем необходимым упомянуть и о диагностических возможностях использования лазерного излучения. Сущность лазерной диагностики и терапии заключается в том, что пациенту делается внутривенная инъекция препарата, содержащего наночастицы определенного вида и способного накапливаться в опухоли с последующим воздействием лазерного излучения для активации необходимых свойств.

Если наночастицы доставляются к опухоли-мишени в виде квантовых точек, то после облучения лазером происходит «накачка» электронов на верхних энергетических уровнях квантовых точек (полупроводниковых нанокристаллов) с последующим испусканием света в видимой области. При такой процедуре четко обозначаются границы опухоли, имеющие для врачей важное диагностическое значение.

Существует методика маркировки раковых клеток флуоресцентными белками, квантовыми точками, которые флуоресцируют с очень высокой интенсивностью и на разных длинах волн. Если квантовые точки доставлены в раковую клетку, то можно зафиксировать их свечение и обнаружить опухоль. Основная задача физиков сводится к определению истинных размеров опухоли, поскольку свет в биологических тканях рассеивается, и, если наблюдать снаружи, то опухоль визуализируется с увеличенными размерами. В настоящий момент в Нижегородском университете и Институте биохимии им. А.Н. Баха РАН совместно проводят испытания прибора для определения границ раковых опухолей — флуоресцентного диффузионного томографа. В данном случае прибор

будет устраивать клинических пользователей как по своим характеристикам, так и по цене — разработчики ожидают, что стоимость такого прибора составит порядка 1 млн руб. [82].

Если к клеткам опухоли доставляются наночастицы золота (золото биологически неактивно, поэтому его наночастицы можно относительно безвредно адресно доставлять к раковым клеткам и накапливать там), то при воздействии лазерным излучением происходит их нагрев. При нагревании до 43 °С клетки гибнут путем апоптоза, что является весьма «мягкой» процедурой для организма. Однако есть проблема, состоящая в том, что нагревание клеток до температуры выше 45 °С приводит к увеличению вероятности иного, весьма нежелательного эффекта — некротической гибели клеток. Техническая проблема состоит в необходимости создания равномерного поля нагрева локального участка в области опухоли, а также обеспечения контроля температуры опухоли с высокой точностью. Вторая проблема, с которой приходится считаться — возможность работы только на открытых участках тела или органов, к которым лазерное излучение может подводиться с помощью волноводов.

В некоторых работах зарубежных ученых [83–85] указывается, что наностержни являются самой лучшей формой наночастиц золота или серебра при данной терапии, поскольку изменение формы наночастиц может не только менять длину волны инфракрасного диапазона при поглощении и рассеянии, но и увеличивать абсорбцию или сечение рассеяния.

Группой корейских ученых были разработаны золотые наностержни, чувствительные к матриксной металлопротеиназе (ММП), благодаря которым стало возможным поглощать излучение в инфракрасной области, превращать его в тепло и обнаруживать активность ММП [86]. Была показана возможность использования золотых наностержней и как агента гипертермии, и как агента, чувствительного к ММП в условиях *in vitro* и *in vivo*. Результаты экспериментов показали практичность потенциального применения чувствительных к ММП золотых наностержней при одновременной диагностике и терапии рака.

Лазерная диагностика и терапия в ряде статей чаще упоминается вместе с ФДТ [87–92]. Золотые наностержни с определенными соотношениями длины и ширины могут поглощать и рассеивать излучение строго в инфракрасном диапазоне (650–900 нм). В работе [86] была проведена демонстрация использования золотых наностержней в качестве нового агента молекулярной визуализации и ФДТ. Было показано, что в результате рассеянного золотыми наностержнями в темном поле красного света раковые клетки были четко обозначены среди здоровых кле-

ток. При облучении непрерывным красным лазером с длиной волны 800 нм для фототермического разрушения раковых клеток требуется половина энергии лазера, которая могла бы уничтожить здоровые клетки. Таким образом, одновременно были реализованы и молекулярная диагностика рака, и его фототермальная терапия.

### **Сверхвысокочастотная терапия (СВЧ-терапия)**

СВЧ-терапия – метод электролечения, основанный на применении электромагнитных излучений с частотой от 30 кГц до 300 МГц. Микроволны занимают промежуточное положение между электромагнитными волнами ультравысокочастотного диапазона и инфракрасными лучами. Попадая на тело человека, 30–60 % микроволн поглощается тканями организма, остальная часть отражается. Часть поглощенной тканями энергии микроволн переходит в тепло и оказывает тепловое действие. Наряду с этим имеет место и специфический осцилляторный эффект (связанный с резонансным поглощением электромагнитной энергии), вследствие которого под влиянием микроволн повышается активность различных биохимических процессов.

В лечебной практике используют микроволны дециметрового (0,1–1 м) (ДМВ терапия), сантиметрового (1–10 см) (СМВ терапия) и миллиметрового (1–10 мм) (ММВ терапия) диапазонов [93, 94].

При использовании СМВ-волн (контактным путем или дистанционно) энергия излучения в основном поглощается тканями с максимальным содержанием воды (такими, как кровь, лимфа, мышцы), вследствие чего излучение проникает в тело на глубину 3–5 см [95].

При ДМВ-терапии используют волны с частотой 460 МГц и длиной волны 65 см, которая несоизмерима с толщиной подкожной клетчатки, вследствие чего количество поглощенной и отраженной энергии не зависит от этого параметра. Глубина проникновения излучения в ткани организма с большим содержанием воды – 3,6 см, в ткани, бедные водой, – 26,2 см; в ткани организма в целом – 9 см); при этом не происходит перегрева кожи и подкожной жировой клетчатки.

ММВ терапия – метод электролечения, использующий электромагнитные волны длиной 1–10 мм (30–300 МГц). Поглощение энергии ММВ кожей в три раза больше, чем СМВ и ДМВ: энергия облучения поглощается молекулами свободной воды, водных растворов, белков, липидов, кислорода, коллагена, мембранами клеток, ДНК, таким образом, облучение проникает в ткань на глубину 0,2–0,6 мм [96, 97].

Действие микроволн целесообразно рассматривать поэтапно: первоначально – непосредственное влияние микроволн на ткани организма, далее – возникновение нейрорефлекторных и нейрогуморальных реакций целостного организма [98]. Исторически исследования влияния СВЧ на организм человека и животных началось в 30-х годах прошлого столетия [98, 99]. Использование микроволновой терапии в настоящее время все более связывают с использованием наночастиц, которые способны увеличивать теплоотдачу раковых клеток по сравнению с количеством тепла, получаемым всей тканью [100, 101]. Локальное повышение температуры посредством облучения наночастиц, сконцентрированных в раковой опухоли, в отличие от нагрева всего организма, позволяет селективно локализовать гипертермию [102].

Наностержни из золота (AuNR) были использованы как источник тепла, поскольку они способны хорошо поглощать в том числе и лазерное излучение и эффективно превращать его в тепло. Температуры выше 43 °С достаточно эффективны для селективной деструкции раковых клеток вследствие их низкой теплоустойчивости из-за плохого кровоснабжения, и по этой причине гипертермия считается одним из перспективных методов лечения рака [86]. Группой американских ученых были проведены эксперименты по гипертермии с наночастицами золота при одновременном использовании лучевой терапии (на примере лечения радиорезистентного плоскоклеточного рака у мышей). В результате был установлен эффект синергии воздействия дозы облучения и гипертермии, показана потенциальная практичность использования наночастиц золота при лучевой терапии рака [103].

Эксперименты по лечению панкреатического рака путем применения внутриклеточной гипертермии с использованием наночастиц золота в радиочастотном поле были проведены американскими исследователями на мышах – несмотря на специфичность антитела против клетки-мишени, здоровые клетки остались нетоксичными, хотя весь организм был подвержен воздействию радиочастотного поля [104]. В настоящий момент в Австралии используют СВЧ-терапию при лечении рака, примерная стоимость одного курса лечения составляет около 7 тыс. долл. США [105].

### **Сравнительные характеристики бинарных технологий**

Рассмотрение общих характеристик, некоторых достоинств и недостатков рассмотренных методов позволило нам обобщить результаты аналитического обзора в виде таблицы.

Таблица

**Преимущества и недостатки методов терапии злокачественных новообразований с использованием бинарных технологий**

Методы лечения	Область эффективного применения	Преимущества	Недостатки	Ориентировочная стоимость	
				терапевтического комплекса	курса лечения
Нейтронно-захватная терапия (НЗТ)	Головной мозг, шея, голова, легкие, печень; лечение сложных форм опухолей на поздней стадии заболевания	Лечение заболеваний, устойчивых к другим терапевтическим методам	Узкий круг клинических показаний; наличие мощного источника нейтронного излучения (т.е. только реактор); высокая стоимость оборудования; переоблучение здоровых тканей; нерешенный вопрос адресной доставки бор- или гадолиний-содержащих комплексов	Более миллиона долларов	Десятки тысяч долларов
Фотонзахватная терапия (ФЗТ)	Поверхностно расположенные опухоли	Низкая стоимость и мобильность облучательной аппаратуры	Узкий круг клинических показаний; высокая вероятность возникновения токсического и химического воздействия на здоровые ткани	Несколько сотен тысяч долларов	Нет данных
Лазерная диагностика и терапия	Открытые участки тела	Четкое обозначение границ опухоли при диагностике	Большой процент гибели клеток путем некроза, работа только на открытых участках тела	Для диагностики: десятки тысяч долларов (стоимость лазерной установки)	Несколько тысяч долларов
СВЧ-терапия	Почки, надпочечники, легкие, опорно-двигательная система, печень, молочная железа, панкреатический рак, плоскоклеточный рак	Возможность проникновения излучения на глубину 3–9 см, небольшая стоимость и подвижность аппаратуры	Местное лечение, неспецифичность	Стоимость СВЧ-генератора – десятки тысяч долларов	Несколько тысяч долларов

### Заключение

Каждый из рассмотренных в обзоре методов терапии злокачественных новообразований, реально существующих и находящихся в стадии отладки технологий, имеет свои положительные и отрицательные стороны.

Наиболее дорогим методом является НЗТ – стоимость оборудования, равно как и одного курса лечения, достаточно высока. По причине того, что для лечения онкологических заболеваний методом НЗТ требуется реактор, количество пациентов, имеющих возможность проходить курс лечения, невелико (несколько сотен человек в год). ФЗТ отличается более низкой стоимостью оборудования, однако данная технология находится в стадии разработки. Оба вышеперечисленных метода лечения онкологических заболеваний ограничены областью их применения (эффективно применимы в основном только при лечении поверхностно расположенных опухолей).

При лазерной терапии раковых опухолей основной проблемой является гибель клеток преимущественно (до 70 %) путем некроза, а не апоптоза, т.е. вопрос сводится к четкому контролю температуры в облучаемой области. К тому же, возможно работать только на открытых участках тела или органов, к которым лазерное излучение может подводиться с помощью волоноводов.

При СВЧ-терапии, в зависимости от длины волн, излучение может проникать в организм на доста-

точную глубину (в отличие от лазерной терапии), что дает возможность ее использования для лечения и некоторых внутренних органов. СВЧ-терапия является достаточно «мягкой», малоинвазивной процедурой для организма, кроме того, стоимость оборудования для проведения этого вида терапии фактически ограничивается стоимостью СВЧ-генератора и изготовления субстрата для адресной доставки к клеткам опухоли, что может сделать лечение относительно доступным для большинства пациентов. Однако пока слишком мало информации о конкретных достижениях в этой области.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Садовская М.В., Перельская Е.В. Применение аппликационной формы фотодитазина при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи и кератом. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, 6, № 1, С. 13.
2. Григорьева Е.Ю., Николаева Т.Г., Колдаева Е.Ю., Братцев В.А. Кинетика клеточной популяции меланомы В16 при действии BSH – препарата для нейтрон-захватной терапии. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, 4, № 1, С. 23.
3. Каплан М.А., Мардынская В.П., Сокол Н.И. и соавт. Возможности использования спирулины, ламинарии и их дериватов в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии карци-

- ном Льюиса и Эрлиха и саркомы М1. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, **6**, № 1, С. 17.
4. Дамбаев Г.Ц., Антипов С.А., Ермаков А.Е. и соавт. Перспективы использования магнитоуправляемых липосомальных композитов, инкапсулированных цитостатиком и наноразмерными ферромагнетиками. // Росс. биотерапевт. журнал, 2009, **8**, № 1, С. 6-7.
  5. Kumar S., Freytag S.O., Barton K.N. et al. A novel method of boron delivery using sodium iodide symporter for boron neutron capture therapy. // Radiat. Res., 2010, **51**, No. 5, P. 621–626.
  6. Kawabata S., Yang W., Wu G. et al. Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors. // Neurooncol., 2011, **103**, No. 2, P. 175–185.
  7. Jain K.K. Nanotechnology-based drug delivery for cancer. // Technol. Cancer Res. Treat., 2005, **4**, P. 407–416.
  8. Paciotti G.F., Mye L., Weinreich D. et al. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. // Drug Delivery, 2004, **11**, P. 169–183.
  9. West J. L.; Halas N. J., Annu R.V. Engineered nanomaterials for biophotonics applications: improving sensing, imaging, and therapeutics. // Biomed. Eng., 2003, **5**, P. 285–292.
  10. Alivisatos A.P. The use of nanocrystals in biological detection. // Nat. Biotechnol., 2004, **22**, P. 47–52.
  11. Chan W.C.W., Maxwell D.J., Gao X. et al. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. // Curr. Opin. Biotechnol., 2002, **13**, P. 40–46.
  12. Sokolov K., Aaron J., Hsu B. et al. Optical systems for *in vivo* molecular imaging of cancer. // Technol. Cancer Res. Treat., 2003, **2**, P. 491–504.
  13. Wu X., Liu H., Liu J. et al. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. // Nat. Biotechnol., 2003, **21**, P. 41–46.
  14. Рубцова М.А., Сомов А.Н., Соколова З.А. и соавт. Анти-CD5 иммунолипосомы, нагруженные доксорубицином: антигенспецифичность и цитотоксичность *in vitro*. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, **6**, № 1, С. 79.
  15. Деев С.М., Лебеденко Е.Н. Инженерия антител: молекулярный конструктор на основе модуля барназа-барстар. // Биоорганическая химия, 2009, **35**, № 6, С. 761–778.
  16. Арнопольская А.М., Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н. и соавт. Нейтрон-захватная терапия опухолей на ядерном реакторе. // Сибирский онкол. журнал, 2009, Прил. № 2, С. 15.
  17. Борисов Г.И. Нейтронно-захватная терапия (НЗТ) с использованием касательного горизонтального экспериментального канала ГЭК №7 реактора ИР-8. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, **4**, № 1, С. 21.
  18. Ижевский П.В., Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н., Шейно И.Н. Бинарные лучевые технологии в терапии опухолей. // Сибирский онкол. журнал, 2009, Прил. № 2, С. 81.
  19. Barth R.F. Boron neutron capture therapy at the crossroads: challenges and opportunities. // Appl. Radiat. Isot., 2009, **67**, Suppl. 7–8, P. 3–6.
  20. Barth R.F., Solloway A.H., Fairchild R.G. Boron neutron capture therapy of cancer. // Cancer Res., 1990, **50**, P. 1061–1070.
  21. Coderre J.A. Boronophenylalanine for neutron capture therapy of melanoma. // Strahlenther. Onkol., 1989, **165**, P. 215–217.
  22. Mishima Y., Ichihashi M., Tsui M. et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking B compound. // Lancet, 1989, **2**, P. 388–389.
  23. Pisarev M.A., Dagrosa M.A., Juvenal G.J. Boron neutron capture therapy in cancer: past, present and future. // Arq. Bras. Endocrinol Metabol., 2007, **51**, No. 5, P. 852–856.
  24. Wittig A, Huiskamp R, Moss R.L et al. Biodistribution of (10)B for boron neutron capture therapy (BNCT) in a mouse model after injection of sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate and l-para-boronophenylalanine. // Radiat. Res., 2009, **172**, No. 4, P. 493–499.
  25. Zamenhof R.G., Brenner J., Yanch J. et al. Treatment planning for neutron capture therapy of glioblastoma multiforme using an epithermal neutron beam from the MITR-II research reactor and Monte Carlo simulation. // The Fourth Internat. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer, Sydney, Australia, 1990.
  26. Зайцев К.Н., Кулаков В.Н., Козловская Н.Г. и соавт. Сравнительные результаты нейтронной и нейтрон-захватной терапии с гадолинием спонтанной меланомы собак. // Научная сессия МИФИ, 2006, **5**, С. 45–47.
  27. Кулаков В.Н., Насонова Т.А., Мещерикова В.В., Добрынина О.А. Экспериментальная оценка эффективности потенциальных препаратов для нейтрон-захватной терапии. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, **4**, № 1, С. 25–26.
  28. Hatanaka H. Boron neutron capture therapy for tumors. – Niigata, Japan. Nimishura Co., Ltd.: 1986, 423 pp.
  29. Nakagava Y., Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: clinical brain tumor studies. // Neurooncol., 1997, **33**, P. 105–115.
  30. Nakagava Y., Pooch K., Kobayashi T. et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beam. // Neurooncol., 2003, **62**, P. 87–89.
  31. Diaz A.Z. Assessment of the results from the phase I/II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven National Laboratory from a clinician's point of view. // Neurooncol., 2003, **62**, P. 101–109.

32. Chanana A.D., Capala J., Chadha M. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies. // *Neurosurgery*, 1999, **44**, P. 1182–1193.
33. Joensuu H., Kankaanranta L., Seppälä T. et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine. // *Neurooncol.*, 2003, **62**, P. 123–134.
34. Capala J., Stenstam B.H., Sköld K. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden. // *Neurooncol.*, 2003, **62**, No.1–2, P. 135–144.
35. Joensuu H., Kankaanranta L., Tenhunen M. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) as cancer treatment. // *Duodecim.*, 2011, **127**, No. 16, P. 1697–1703.
36. Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. // *Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **82**, No. 1, P. 67–75.
37. Moss R.L., Rassow J., Finke E. et al. Radiological protection considerations during the treatment of glioblastoma patients by boron capture therapy at the high flux reactor in Petten, the Netherlands. IAEA-CN-85-298.
38. Harling O.K., Riley K.J., Binns P.J. et al. The MIT user center for neutron capture therapy research. // *Radiat. Res.*, 2005 Aug, **164**, No. 2, P. 221–229.
39. Heikki J., Leena K., Tiina S. et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine. // *J. Neuro-Oncology*, 2003, **62**, P. 123–134.
40. Hiroyuki T., Junichi H., Yoshinori S. et al. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid–chitosan complex nanoparticles: *in vivo* growth suppression of experimental melanoma solid tumor. // *Cancer Lett.*, 2000, **150**, No. 2, P. 177–182.
41. Pisarev M.A., Dagrosa M.A., Juvenal G.J. Boron neutron capture therapy in cancer: past, present and future. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metad.*, 2007, **51**, No. 5, P. 852–856.
42. Monti Hughes A., Pozzi E.C., Heber E.M. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) in an oral precancer model: therapeutic benefits and potential toxicity of a double application of BNCT with a six-week interval. // *Oral Oncol.*, 2011, **47**, No. 11, P. 1017–1022.
43. Aiyama H., Nakai K., Yamamoto T. et al. A clinical trial protocol for second line treatment of malignant brain tumors with BNCT at University of Tsukuba. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1819–1822.
44. Yanagie H., Kumada H., Nakamura T. et al. Feasibility evaluation of neutron capture therapy for hepatocellular carcinoma using selective enhancement of boron accumulation in tumour with intra-arterial administration of boron-entrapped water-in-oil-in-water emulsion. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1854–1857.
45. Kageji T., Mizobuchi Y., Nagahiro S. et al. Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1823–1825.
46. Geninatti-Crich S., Alberti D., Szabo I. et al. MRI-guided neutron capture therapy by use of a dual gadolinium/boron agent targeted at tumour cells through upregulated low-density lipoprotein transporters. // *Chemistry*, 2011, **17**, No. 30, P. 8479–8486.
47. Dagrosa A., Carpano M., Perona M. et al. Studies for the application of boron neutron capture therapy to the treatment of differentiated thyroid cancer. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1752–1755.
48. Hopewell J.W., Morris G.M., Schwint A., Coderre J.A. The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: a critical review. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1756–1759.
49. Hopewell J.W., Gorlia T., Pellettieri L. et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: an assessment of clinical potential. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1737–1740.
50. Kageji T., Mizobuchi Y., Nagahiro S. et al. Long-survivors of glioblastoma treated with boron neutron capture therapy (BNCT). // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1800–1802.
51. Hsu C.F., Lin S.Y., Peir J.J. et al. Potential of using boric acid as a boron drug for boron neutron capture therapy for osteosarcoma. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1782–1785.
52. Andoh T., Fujimoto T., Sudo T. et al. Boron neutron capture therapy for clear cell sarcoma (CCS): biodistribution study of p-borono-L-phenylalanine in CCS-bearing animal models. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 12, P. 1721–1724.
53. Ballarini F., Bortolussi S., Clerici A.M. et al. From radiation-induced chromosome damage to cell death: modelling basic mechanisms and applications to boron neutron capture therapy. // *Radiat. Protect. Dosimetry*, 2011, **143**, No. 2–4, P. 523–527.
54. Bortolussi S., Bakeine J.G., Ballarini F. et al. Boron uptake measurements in a rat model for boron neutron capture therapy of lung tumours. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2011, **69**, No. 2, P. 394–398.
55. Ferrari C., Bakeine J., Ballarini F. et al. *In vitro* and *in vivo* studies of boron neutron capture therapy: boron uptake/washout and cell death. // *Radiat. Res.*, 2011, **175**, No. 4, P. 452–462.
56. Портнов А.А., Хохлов В.Ф., Зайцев К.Н. и соавт. Проект создания клинической базы для нейтрон-захватной терапии рака на реакторе ИРТ МИФИ ПРОЕКТ. // *Росс. биотерапевт. журнал*, 2005, **4**, № 1, С. 27–28.

57. Елютина А.С., Kiger W.S., Портнов А.А. и соавт. Моделирование пучков ГЭК-4 и ГЭК-1 для планирования нейтрон-захватной терапии на реакторе ИРТ МИФИ. // В сб. Научная сессия МИФИ, 2011, 1, С. 230.
58. Семин Д.Ю., Медведев В.С., Мардынский Ю.С. и соавт. Внутритканевая нейтронная терапия источниками  $^{252}\text{Cf}$  в комбинированном лечении опухолей орофарингеальной области. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009, 2, № 2, С. 50–51.
59. Митин В.Н., Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н. и соавт. Результаты предклинических исследований технологии нейтрон-захватной терапии на собаках со спонтанными злокачественными опухолями. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, 4, № 1, С. 26.
60. Самсонов В.М. Перспективы развития нейтронных исследований в России. Презентация Научной сессии Общего собрания ОФН РАН 15 декабря 2008 г. Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН.
61. Баранаев Ю.Д., Глебов А.П., Клушин А.В., Созонюк В.А. Использование бассейнового реактора РУТА для реализации наукоемких ядерных технологий. // Современные наукоемкие технологии, 2005, № 11, С. 24–26.
62. Gahbauer R., Gupta N., Blue T. et al. Boron neutron capture therapy: principles and potential. // Recent Results Cancer Res., 1998, 150, P. 183–209.
63. <http://cyberclinika.com/clinic-of-spizhenko/prices.html>. Кибер Клиника Спиженко.
64. Шейно И.Н., Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф. Разработка систем планирования в дозсаплиментарной лучевой терапии рака. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, 4, № 1, С. 29.
65. Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н., Шейно И.Н. и соавт. Фотон-захватная терапия опухолей. // Сибирский онкол. журнал, 2009, Прил. № 2, С. 202.
66. Зайцев К.Н., Кулаков В.Н., Насонова Т.А. и соавт. Фотон-захватная терапия рака с использованием гадолиниевых препаратов. // В сб. Научная сессия МИФИ, 2006, 5, С. 37–38.
67. Шейно И.Н., Хохлов В.Ф., Ижевский П.В. и соавт. Программа дозиметрического планирования дозсаплиментарной лучевой терапии опухолей на основе решения уравнения переноса излучений. // В сб. «Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Росс. науч. конф. с междунар. участием», Санкт-Петербург, 19–20 мая 2011 г. — СПб, Фолиант», 2011, С. 81.
68. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Биораспределение фотосенсибилизаторов в тканях экспериментальных опухолей животных и в базалиоме человека. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, 4, № 1, С. 36.
69. Аветисов С.Э., Лихванцева В.Г., Будзинская М.В. и соавт. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора ФОТОСЕНС в лечении субретинальных неоваскулярных мембран. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, 4, № 1, С. 31.
70. Malik R., Manocha A., Suresh D.K. Photodynamic therapy — a strategic review. // Indian J. Dent. Res., 2010, 21, No. 2, P. 285–291.
71. Meisel P., Kocher T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. // Photochem. Photobiol. B., 2005, 79, No. 2, P. 159–170.
72. Raghavendra M., Koregol A., Bhola S. Photodynamic therapy: a targeted therapy in periodontics. // Aust. Dent., 2009, 54, Suppl. 1, P. 102–109.
73. Paoli J., Ternesten Bratel A., Löwhagen G.B. et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. // Acta Derm. Venereol., 2006, 86, No. 5, P. 418–421.
74. Hu L., Wu X., Song Y. et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas in rabbits. // Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2002, 38, No. 8, P. 491–494.
75. Zheng J.C., Zhao H., Chen B. et al. Effect of new photosensitizer CDHS801-mediated photodynamic therapy on bladder cancer: an experimental study. // Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2005, 5, No. 25, P. 1762–1765.
76. Niziolek M., Korytowski W., Girotti A.W. Chain-breaking antioxidant and cytoprotective action of nitric oxide on photodynamically stressed tumor cells. // Photochem. Photobiol., 2003, 78, No. 3, P. 262–270.
77. Vidczy T., Elzemzam S., G6l D. Physico-chemical modeling of the role of free radicals in photo-dynamic therapy. I. Utilization of quantum yield data of singlet oxygen formation for the study of the interaction between excited photosensitizer and stable free radicals. // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 189, No. 3, P. 1548–1552.
78. Сажин В.П., Коган Д.Л., Юрищев В.А. Фотодинамическая терапия брюшины: первый опыт. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, 6, № 1, С. 24–25.
79. Олюшин В.Е., Комфорт А.В., Улитин А.Ю. Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, 6, № 1, С. 23.
80. Боргуль О.В., Каплан М.А., Капинус В.Н. и соавт. Фотодинамическая терапия в лечении диссеминированной меланомы кожи. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, 6, № 1, С. 11–12.
81. Ермакова К.В., Кубасова И.Ю., Борисова Л.Н. и соавт. Эффективность фотодинамической терапии с использованием фотосенса после хирургического удаления глиомы С6 крыс. // Росс. биотерапевт. журнал, 2007, 6, № 1, С. 15.

82. Каменский В.А., Орлова А.Г., Турчин В.И. и соавт. Оптическая диффузионная томография для диагностики рака молочной железы. // Альманах клинической медицины, 2008, **17**, ч.1, С. 61–63.
83. Hao E., Schatz G.C. Electromagnetic fields around silver nanoparticles and dimers. // Chem. Phys., 2004, **120**, P. 357–366.
84. Hao E., Schatz G.C., Hupp J.T. Synthesis and optical properties of anisotropic metal nanoparticles. // Fluoresc., 2004, **14**, P. 331–341.
85. Shi Kam N.W., O'Connell M., Wisdom J.A., Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2005, **102**, P. 11600–11605.
86. Dong Kee Yi, In-Cheol Sun, Ju Hee Ryu et al. Matrix metalloproteinase sensitive gold nanorod for simultaneous bioimaging and photothermal therapy of cancer. // Bioconjugate Chem., 2010, **21**, P. 2173–2177.
87. Мешалкин Ю.П., Бгатовна Н.П. Перспективы и проблемы использования неорганических наночастиц в онкологии (обзор). // J. Siberian Federal Univ. Biology, 2008, **3**, № 1, P. 248–268.
88. Evan M.C., Huiying D., Chase W.K. et al. Polymeric micelle nanoparticles for photodynamic treatment of head and neck cancer cells. // Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2010, **143**, P. 109–115.
89. Janies S., McCaughan Jr., Barabash R. Stage III endobronchial squamous cell cancer: survival after Nd:YAG laser combined with photodynamic therapy vs. Nd:YAG laser or photodynamic therapy alone. // SPIE, Optical Methods for Tumor Treatment and Early Diagnosis: Mechanisms and Techniques, 1991, **1426**, P. 590–597.
90. Lei Li, Ji-Yao Chen, Xi Wu et al. Plasmonic gold nanorods can carry sulfonated aluminum phthalocyanine to improve photodynamic detection and therapy of cancers. // Phys. Chem., 2010, **114**, P. 17194–17200.
91. Xiao Hua Huang, El-Sayed I.H., Wei Qian et al. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods. // Amer. Chem. Soc. 2006, **128**, P. 2115–2120.
92. Казачкина Н.И., Крылова Г.П., Панкратов А.А. и соавт. Противоопухолевая эффективность сочетанного применения лазерной гипертермии и фотодинамической терапии: экспериментальное исследование. // Росс. биотерапевт. журнал, 2005, **4**, № 1, С. 34–35.
93. Lepock J.R. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. // Hyperthermia, 2003, **19**, P. 252–266.
94. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. // Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, **16**, P. 535–549.
95. Ясногодский В.Г. Электротерапия.— М., 1987, С. 154.
96. Ферзаули А.Н., Шафранов В.В., Поляев Ю.А. и соавт. Обоснование применения методики СВЧ гипертермии при лечении обширных гемангиом у детей. // В сб. «Актуальные проблемы детской хирургии». Матер. 1-ой Республиканской научно-практической конференции с международным участием.— Махачкала, 2001, С. 281.
97. Шафранов В.В., Дьякова С.В., Мазохин В.Н. и соавт. СВЧ деструкция при лечении гемангиом у детей (клинико-экспериментальное исследование). // В сб. «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения».— М., 2006, С. 306.
98. Рахманкулов Д.Л., Шавишкова С.Ю., Вихарева И.Н. Применение микроволнового излучения в терапии некоторых заболеваний. // Башкирский химический журнал, 2008, **15**, № 2, С. 94–98.
99. Гордон З.В. Вопросы гигиены труда и биологического действия электромагнитных полей сверхвысоких частот.— Л.: Медицина, 1966, 165 с.
100. McTaggart R.A, Dupuy D.E. Thermal ablation of lung tumors. // Tech. Vasc. Interv. Radiol., 2007, **10**, P. 102–113.
101. O'Neal D.P., Hirsch L.R., Halas N.J. et al. Photothermal tumor ablation in mice using near infrared absorbing nanoparticles. // Cancer Lett., 2004, **209**, P. 171–176.
102. Huang-Chiao Huang, Kaushal R., Jeffrey J. H. Spatiotemporal temperature distribution and cancer cell death in response to extracellular hyperthermia induced by gold nanorods. // ACS Nano, 2010, **4**, No. 5, P. 892–900.
103. Hainfeld J.F., Dilmanian F.A., Zhong Z. et al. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. // Phys. Med. Biol., 2010, **55**, No. 11, P. 3045–3059.
104. Glazer E.S., Zhu C., Massey K.L. et al. Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles. // Clin. Cancer Res., 2010, **16**, No. 23, P. 5712–5721.
105. Description of technology and proposed mechanism of action review of the use of microwave therapy for the treatment of patients with cancer. Final Report to the Minister for Health and Ageing. Australian Government, National Health and Medical Research Council. 2005, **1**.

Поступила: 01.12.2011

Принята к публикации: 17.02.2012

**М.В. Васин**

**РЕЦЕНЗИЯ НА УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ А.Н. ГРЕБЕНЮКА, В.И. ЛЕГЕЗЫ, В.Б. НАЗАРОВА, А.А. ТИМОШЕВСКОГО «МЕДИЦИНСКИЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ». Санкт-Петербург: «Фолиант». 2011**

**M.V. Vasin**

**Review of Educational Manual on “Medications for prophylaxis and therapy of radiation injuries”, A.N. Grebenouk, V.I. Legeza, V.B. Nazarov and A.A. Timashevsky; St.-Petersburg, Foliant Publisher, 2011**

Учебное пособие «Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений», подготовленное видными учеными и известными специалистами в области радиационной фармакологии для студентов медицинских и фармацевтических вузов, весьма актуально в свете задач по совершенствованию высшего образования в области радиационной биологии и медицины, отраженных в решении VI съезда по радиационным исследованиям (Москва, 2010).

Авторами представлена общая характеристика средств медицинской защиты и ранней терапии радиационных поражений. Пособие состоит из семи глав. В разделе «Радиопротекторы» обращено внимание на определение универсального показателя оценки эффективности противолучевых средств – фактора уменьшения дозы и их переносимости по широте терапевтического действия. Кратко изложены общие черты механизма противолучевого эффекта радиопротекторов. Дана обстоятельная фармакологическая характеристика радиопротекторов, применяемых в медицинской практике.

Следующая глава посвящена противолучевым средствам длительного действия. В нее авторы включили гормональные препараты стероидной структуры и иммуномодуляторы, а также отдельно рассмотрены средства ранней терапии лучевых поражений. Приведены рекомендации по практическому применению средств ранней терапии в первые часы после облучения персонала в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь.

Отдельно проанализированы средства так называемой биологической защиты. Авторы справедливо подчеркивают, что средства повышения неспецифи-

ческой резистентности организма оказывают действие только при несмертельных дозах ионизирующего излучения и(или) при низкой мощности дозы. К таким средствам отнесены природные субстратные стимуляторы биосинтетических процессов: витамины, аминокислоты, нуклеотиды, белковые гидролизаты, адаптогены.

В четвертой главе подробно изложены сведения о препаратах для селективной сорбции и выведения радиоактивного стронция, бария, цезия и рубидия из желудочно-кишечного тракта, а также комплексонов для выведения из организма урана, плутония, америция, полония и церия. Дана характеристика техногенных источников загрязнения окружающей среды, показаны биодоступность и избирательное распределение наиболее опасных радионуклидов в организме. Всесторонне представлены показания и тактика йодной профилактики, характеристика фармакодинамики препаратов стабильного йода, возможных побочных эффектов при их применении. Изложены общие мероприятия по предупреждению поступления радионуклидов в организм.

В пятой главе представлены фармакологическая характеристика и практические аспекты применения современных противорвотных, антидиарейных препаратов и лекарственных средств для поддержки сердечно-сосудистой системы и ранней детоксикации организма в период первичной лучевой реакции. Особое внимание уделено патогенезу первичной лучевой реакции, знание которого необходимо для анализа механизма действия лекарственных средств, купирующих пострадиационную рвоту и диарею.

Следующая часть монографии посвящена средствам лечения острой лучевой болезни. Дана класси-

фикация средств лечения лучевых поражений. Для формирования у студентов патогенетического подхода при выборе тактики лечения острых лучевых поражений представлены современная классификация форм острой лучевой болезни и патофизиологические механизмы их проявления. Рассмотрены принципы антибактериальной терапии острой лучевой болезни, дана фармакологическая характеристика и описана практика применения современных антибиотиков из ряда цефалоспоринов, полусинтетических пенициллинов, аминогликозидов, противогрибковых и противовирусных препаратов. В следующих разделах представлены сведения о средствах лечения геморрагического синдрома и пострадиационной анемии, а также средствах патогенетического лечения костно-мозгового синдрома острой лучевой болезни.

В последней главе изложены современные методы консервативного лечения местных лучевых поражений. Дана современная классификация и клиническая картина местных лучевых поражений. Пред-

ставлена краткая характеристика лекарственных средств терапии местных лучевых поражений: это средства борьбы с инфекцией, антиоксиданты, противовоспалительные средства, стимуляторы репаративной регенерации, а также препараты комплексного лечения. Изложена тактика консервативного лечения местных лучевых поражений.

В учебном пособии представлен список рекомендованных учебников для студентов и дополнительная литература для более глубокого изучения основ медицинской радиобиологии, радиационной фармакологии и клинической медицины и радиологии.

При всех сложностях краткого изложения материала по проблемам радиационной медицины книга читается с интересом, она содержательна и весьма полезна для студентов, изучающих основы применения медицинских средств защиты персонала и населения от действия ионизирующего излучения и лечения острых лучевых поражений.

Поступила: 25.01.2012

Принята к публикации: 17.02.2012

**С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, П.В. Булычкин, А.В. Зверева,  
А.А. Буланов**

**КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ  
ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИМИТИВНОЙ  
НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ  
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

**S.I. Tkachev, O.P. Trofimova, P.V. Bulychkin, A.V. Zvereva, A.A. Bulanov**  
**Conformal Radiotherapy in the Combined Chemoradiation Therapy  
of Primitive Neuroectodermal Tumor (case report)**

## РЕФЕРАТ

Примитивная нейроэктодермальная опухоль относится к достаточно редким новообразованиям. При этом крайне редко поражается предстательная железа. В литературе представлены только отдельные случаи примитивной нейроэктодермальной опухоли предстательной железы. Независимо от вариантов использования комбинированного или комплексного лечения заболевание быстро заканчивается локорегионарным и отдаленным прогрессированием. Число излеченных больных, находящихся под наблюдением, невелико, и каждый успешный случай должен быть представлен в литературе.

Данный клинический случай показывает, что, несмотря на высокий злокачественный потенциал и значительное локорегионарное распространение примитивной нейроэктодермальной опухоли, при выраженном эффекте от неoadъювантной химиотерапии можно достичь положительного онкологического результата и хорошего качества жизни, если использовать одновременную комбинацию конформной лучевой терапии (3D CRT) и химиотерапии.

**Ключевые слова:** примитивная нейроэктодермальная опухоль, комбинированное химиолучевое лечение, конформная 3D лучевая терапия

## ABSTRACT

Primitive neuroectodermal tumor is related to rare tumors. The literature presents only few cases of primitive neuroectodermal tumors of the prostate. Regardless the options for use of combined or complex treatment of illness, it quickly ends to locoregional and distant progression. The number of cured patients under observation is small and each successful case has to be presented in the literature.

This case report shows that despite the high malignant potential and a significant spread of primitive neuroectodermal locoregional tumors in patients with severe effect of neoadjuvant chemotherapy, the positive outcome of cancer and the good quality of life may be achieved by using a simultaneous combination of conformal radiotherapy (3D CRT) and chemotherapy.

**Key words:** primitive neuroectodermal tumor, combined chemoradiation therapy, conformal 3D radiotherapy

**Введение**

В литературе представлены и описаны единичные случаи развития примитивной нейроэктодермальной опухоли предстательной железы. Независимо от вариантов использования комбинированного или комплексного лечения, обычно это заболевание быстро заканчивается локорегионарным и отдаленным прогрессированием. Число излеченных больных, находящихся под наблюдением, невелико, и каждый успешный случай должен быть представлен в литературе.

Саркома Юинга была впервые описана как самостоятельная нозологическая форма в 1921 г. С конца 1990-х гг. в мировой литературе стал общепринятым термин *опухоль семейства саркомы Юинга*, объединяющий классическую саркому Юинга кости, внес-

келетную саркому Юинга, периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNET), описанную Scout в 1918 г., и опухоль Аскина. Эти опухоли объединены в единую группу, так как обладают едиными патоморфологическими, иммуногистохимическими, цитогенетическими характеристиками и чаще всего поражают кости и мягкие ткани.

Согласно European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Study group (EICESS), средний возраст больных составляет 14 лет, при этом 57 % приходится на мужской пол и 43 % – на женский [1]. Заболеваемость PNET имеет отчетливые географические и этнические особенности, подтвержденные результатами нескольких эпидемиологических исследований. Значительно чаще опухоли этой группы регистрируются у белых детей и подростков, чем у жителей

или выходцев из стран Африки и Азии [2]. Различия в заболеваемости PNET по половому признаку появляются после достижения больными возраста 13–14 лет. Мальчики болеют чаще, чем девочки, соотношение составляет приблизительно 1,5:1.

Окончательный диагноз не может быть поставлен только на основании клинической картины, лабораторных и инструментальных методов диагностики и обязательно должен быть подтвержден иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами исследования. Число пациентов с поражением предстательной железы крайне незначительно, и они выявляются, в основном, в детском и юношеском возрасте. Данная группа больных поступает в клинику с распространенным процессом, который протекает крайне агрессивно.

### Клинический случай

Мы представляем клиническое наблюдение больного М. 19 лет (история болезни № 10/2274) с верифицированным диагнозом примитивной нейроэктодермальной опухоли предстательной железы с метастатическим поражением подвздошных лимфатических узлов. 7-ая классификация TNM злокачественных опухолей, опубликованная в 2009 г. Международным противораковым союзом (UICC), пре-

дусматривает определение стадии только классической саркомы Юинга. В связи с этим при постановке диагноза внескелетной формы заболевания указываются пораженный орган и зоны регионарного и отдаленного метастазирования.

История настоящего заболевания начинается с февраля 2010 г., когда пациент М. отметил затруднение при мочеиспускании и чувство жжения по ходу уретры. В поликлинике по месту жительства была заподозрена опухоль в малом тазу, больной был направлен на консультацию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. На диагностическом этапе для уточнения характера опухоли и оценки распространенности процесса проводились клинические, инструментальные и морфологические методы исследования, включающие МРТ, УЗИ, иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое исследования биоптата предстательной железы. Результаты этих исследований представлены ниже:

1. МРТ органов брюшной полости и таза от 27.04.10: определяются множественные узлы, сливающиеся в конгломераты, заполняющие полость таза, деформирующие и смещающие мочевой пузырь вправо и вверх. На фоне узлов не дифференцируется предстательная железа. Размеры отдельных конгломератов – 10,0 × 7,8 см в левой подвздошной области. Размеры отдельных узлов от 1,5 до



Рис. 1. Магнитно-резонансное томографическое исследование – сагитальная (а), фронтальная (б) плоскости: определяется конгломерат узлов, заполняющий полость таза, деформирующий и смещающий мочевой пузырь вправо и вверх

- 5,0 см в диаметре. Жидкости в брюшной полости не выявлено (рис. 1).
2. УЗИ органов брюшной полости и таза от 26.05.10: в правой подвздошной области определяются лимфатические узлы до  $1,9 \times 1,0$  см – метастазы, слева в подвздошной области определяются лимфатические узлы до  $1,1 \times 1,3$  см – подозрительны на метастазы. Спереди от мочевого пузыря определяется опухолевый узел  $2,3 \times 1,8$  см. В области малого таза сзади от мочевого пузыря, распространяясь в левую подвздошную область, выявляется объемное образование из двух сливающихся узлов, прилежащее к сосудам, общим размером  $14 \times 11$  см. Предстательная железа отдельно не дифференцируется. Остаточной мочи нет.
  3. Результаты молекулярно-генетического исследования: FISH-исследования с зондом к локусу гена EWSR1 – обнаружена транслокация t(22q12).
  4. Результаты ИГХ исследования: по результатам иммуногистохимического исследования установлен окончательный диагноз – примитивная нейроэктодермальная опухоль предстательной железы.

### Этапы проведенного лечения

Неoadъювантная химиотерапия: с апреля по сентябрь 2010 г. было проведено семь курсов химиотерапии по программе: VAC (винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (2 мг) в/в струйно, доксорубин  $60 \text{ мг/м}^2$  (100 мг) в/в кап., циклофосфан  $800 \text{ мг/м}^2$  (1400 мг) в/в кап. в первый день) + IE (ифосфомид  $1200 \text{ мг/м}^2$  (2040 мг) в/в кап. и этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  (180 мг) в/в кап. первый–пятый дни) + VAC. После окончания химиотерапевтического лечения для оценки эффекта было проведено контрольное диагностическое обследование.

При УЗИ органов брюшной полости и таза (30.08.10) отмечалась полная регрессия всех увеличенных лимфатических узлов.

При ТРУЗИ: предстательная железа не увеличена, капсула сохранена, размеры ее  $4,7 \times 3,9 \times 4,1$  см, контуры ровные, структура неоднородная, без явных узловых образований.

По данным МРТ органов брюшной полости и таза (31.08.10) признаков патологических узловых образований не выявлено.

По данным ПЭТ (03.09.10) данных за наличие активного опухолевого процесса не было получено.

Таким образом, после проведения семи циклов ПХТ по схеме VAC+IE+VAC отмечена полная клиническая регрессия опухоли и регионарных метастазов. Однако при гистологическом исследовании биоптата предстательной железы обнаружены участки ткани с разрастаниями мелкокруглоклеточной опу-

холи – остаточной опухоли предстательной железы. Учитывая молодой возраст и желание пациента сохранить эректильную функцию, на консилиуме врачей, в состав которого входили химиотерапевт, хирург и радиационный онколог, в качестве локального метода воздействия в контексте мультимодального лечения предпочтение было отдано дистанционной лучевой терапии.

Лучевая терапия: с 29 сентября 2010 г. в радиологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН была проведена конформная лучевая терапия (3DCRT) в режиме классического фракционирования 2 Гр/день, 5 дней в неделю, в комбинации с одномоментным введением цисплатина в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  еженедельно (N-6) в целях радиосенсибилизации. Для снижения радиочувствительности нормальных тканей и профилактики лучевых повреждений терапия выполнялась на фоне вдыхания гипоксической газовой смеси, содержащей 9 % кислорода и 91 % азота (ГГС-9).

В рамках топометрической подготовки производились компьютерная томография и МРТ – исследование в положении пациента на спине с прижатыми к грудной клетке руками с использованием фиксирующего приспособления – подколеника. В дальнейшем при выборе клинического и планируемого объема облучения (CTV, PTV) было выполнено совмещение полученных изображений.

Лучевая терапия осуществлялась под контролем по изображениям (IGRT) на линейном ускорителе электронов Clinac 2300iX с применением многолепесткового коллиматора Millennium 120, динамических клиновидных фильтров и пучка фотонов 18 МВ. Верификация плана облучения проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке (Cone-Beam CT) и рентгеновских снимков в киловольтном и мегавольтном пучках. Во время сеансов дистанционной лучевой терапии пользовались технологией защиты пациента Laser-Guard. Для уменьшения лучевого повреждения мочевого пузыря и создания адаптивных условий облучение проводилось на фоне его наполнения – больной ежедневно за 20 минут до сеанса лучевой терапии выпивал 200 мл жидкости.

На первом этапе лучевой терапии в планируемый объем облучения (PTV) были включены предстательная железа и регионарные лимфатические узлы таза с предписанной РОД = 2 Гр, СОД = 50 Гр. Лучевая терапия проводилась с четырех компланарных полей (0, 90, 180, 270 градусов) и равным вкладом с каждого поля (рис 2). На втором этапе лучевой терапии планируемый объем облучения (PTV) был редуцирован до объема, включающего предстательную железу и семенные пузырьки РОД = 2 Гр,

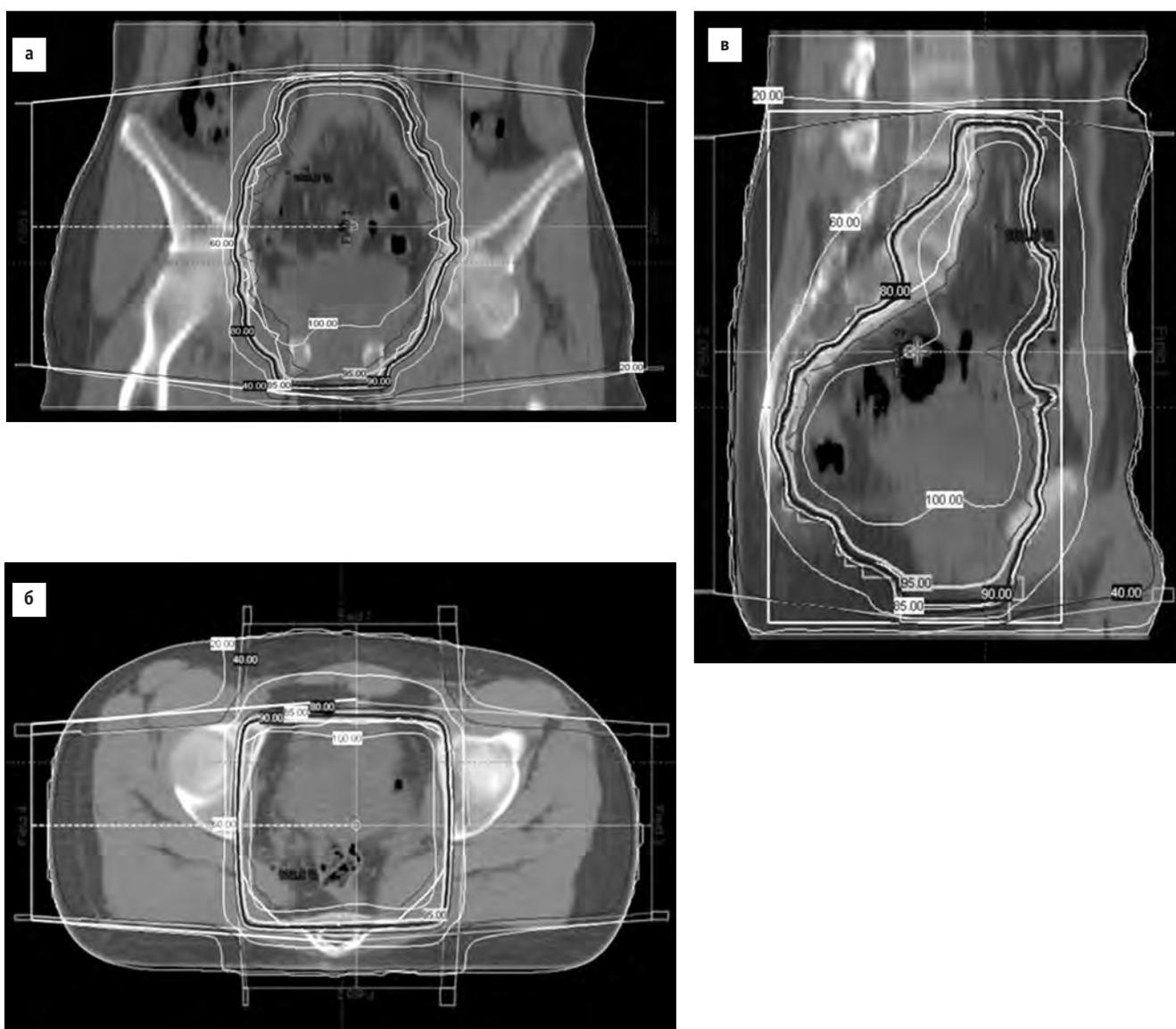


Рис. 2. Представлен объем облучения, включающий первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы во фронтальной (а), аксиальной (б) и саггитальной (в) плоскостях. Планируемый объем облучения (PTV) входит в 95 %-ю изодозу

СОД = 16 Гр. Лучевое воздействие осуществляли с семи компланарных полей (0, 45, 90, 135, 225, 270, 315 градусов) и равным вкладом с каждого поля (рис. 3). Таким образом, общая очаговая доза ионизирующего излучения за два этапа на планируемый объем облучения, включающий предстательную железу и семенные пузырьки, составила  $D_{\text{ср}}$  (средняя общая поглощенная доза) 66,6 Гр при  $D_{\text{макс}}$  (максимальная поглощенная доза) 67,3 Гр и  $D_{\text{мин}}$  (минимальная поглощенная доза) 62,8 Гр. На СОД = 40 Гр терапии па-

циент отметил появления признаков колита второй степени согласно классификации RTOG/EORTC. Курс лучевой терапии завершен без перерывов на запланированной дозе радиации.

Адъювантная химиотерапия: с декабря 2010 г. было проведено шесть курсов химиотерапии по программе: VAC (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (2 мг) в/в струйно, доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> (100 мг) в/в кап., циклофосфан 800 мг/м<sup>2</sup> (1400 мг) в/в кап. в первый день) + IE (ифосфомид 1200 мг/м<sup>2</sup> (2040 мг) в/в кап., этопо-

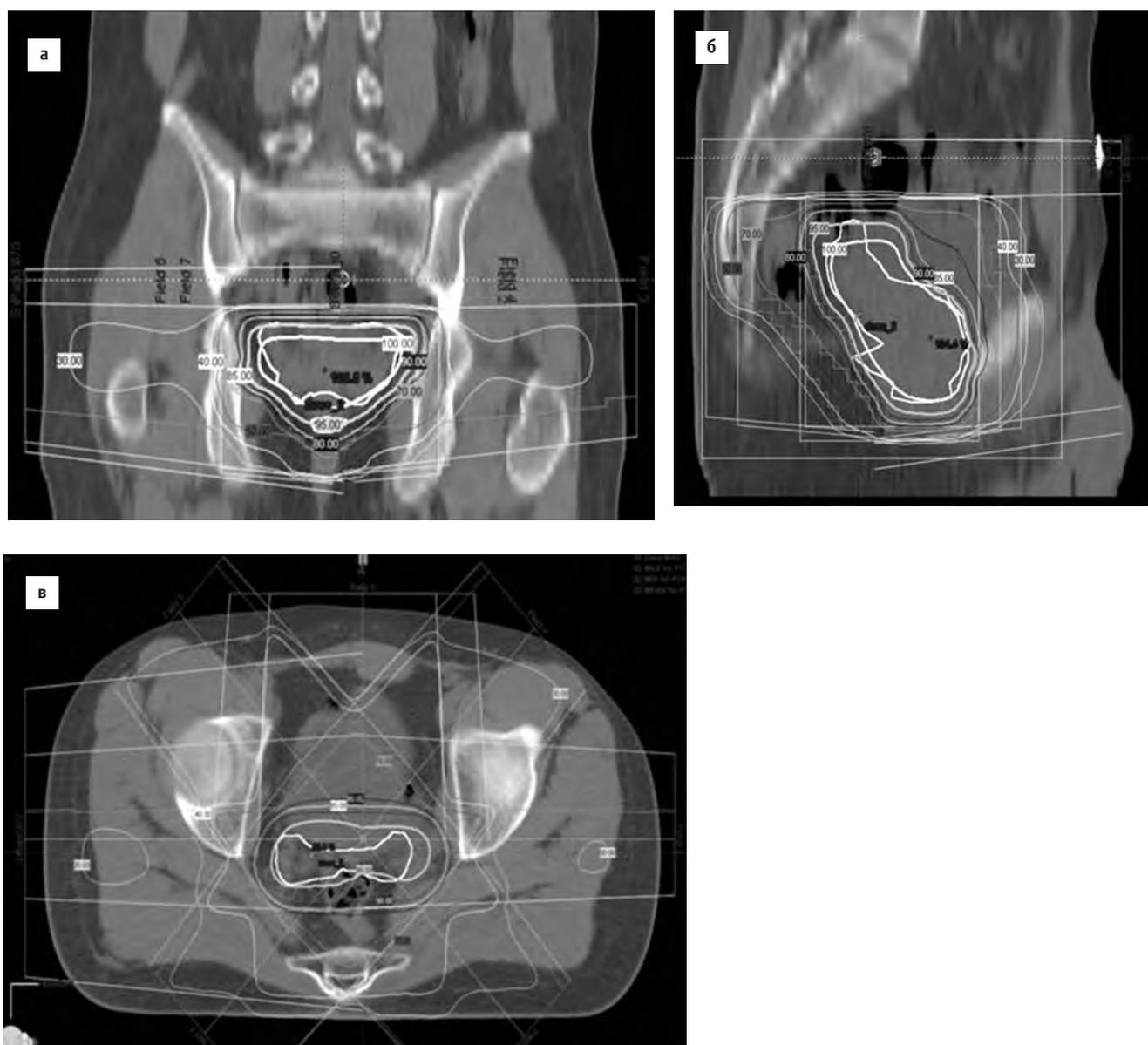


Рис. 3. В трех плоскостях: фронтальной (а), сагитальной (б) и аксиальной (в) – представлена степень распределения изодозы на объем, включающий предстательную железу и семенные пузырьки

зид 100 мг/м<sup>2</sup> (180 мг) в/в кап. первый–пятый дни) + VAC. В перерыве между курсами полихимиотерапии отмечалась нейтропения II степени.

В ноябре 2011 года проведено контрольное обследование.

Общее состояние пациента удовлетворительное. Жалоб на эректильную дисфункцию, явления колита и цистита не предъявляет.

При МРТ-исследовании области таза опухолевых образований и увеличенных тазовых лимфатиче-

ских узлов не выявлено.

По данным ТРУЗИ: предстательная железа не увеличена, капсула сохранена, размером 4,5 × 2,5 × 3,5 см V = 19,7 см<sup>3</sup>, контуры ровные, структура однородная, без узловых образований.

Гистологическое исследование биоптата из предстательной железы после окончания комбинированного лечения показало, что в ткани предстательной железы не отмечено элементов злокачественной опухоли.

## Обсуждение

Микроскопическая картина заболеваний семейства саркомы Юинга представлена мелкими клетками неправильной формы с большими круглыми ядрами [3]. Иммуногистохимическое исследование позволяет получить следующие данные: экспрессия нейроспецифической энолазы (NSE) (в 95 % случаев), экспрессия гликопротеина p30/32(CD99+) – эпитоп MIC 2 гена (в 95 % случаев), экспрессия В2-микроглобулин (в 77 % случаев), экспрессия синаптофизина (в 73 % случаев), S – 100 протеин (в 67 % случаев), белок нейрофиламента (NFTR), экспрессия виментина [4]. При цитогенетической диагностике приблизительно 95 % приходится на транслокацию t(11;22)(q24;q12), приводящую к экспрессии гена EWS/FLI1 или транслокацию t(21;22)(q22;q12) с экспрессией гена EWS/ERG. Именно на основании иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследований может быть поставлен окончательный диагноз.

Рандомизированные клинические испытания, которые были проведены в последние десятилетия, такие как IESS-1, IESS-2, CESS 81, UKCCSG и др., показали некоторый рост успехов в лечении локализованных форм заболеваний семейства сарком Юинга [13]. На основании метаанализа этих исследований была разработана тактика мультимодального лечения больных данной группы: многоцикловая химиотерапия в неoadъювантном режиме, хирургическое лечение/лучевая терапия, полихимиотерапия в адъювантном режиме.

Выявлены достоверные прогностические признаки эффективности комплексного лечения:

1. Размер опухоли более 8 см ассоциируется с худшим прогнозом [15].
2. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) указывает на худший прогноз безрецидивной выживаемости [16].
3. Прогноз ухудшается с увеличением возраста пациента [11, 15, 16].
4. Выраженный ответ на индукционную химиотерапию позволяет надеяться на лучшие показатели безрецидивной выживаемости [17, 18].
5. Мутация гена p53 или экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) ассоциированы с плохим прогнозом [5–7].
6. Отдаленные метастазы: два пациента с метастазами в легкие имеют лучшую прогностическую выживаемость, чем пациенты с метастазами в кости или в легкие и кости [1].

Стандарты лучевой терапии выработаны на костном варианте – наиболее частом среди сарком семейства Юинга, согласно протоколу 99 EURO-E.W.I.N.G. от 2006 г. – требуют подведения СОД = 45

(РОД = 1,8 Гр) на область первичной опухоли с последующим уменьшением объема облучения и доведением СОД до 55,8 Гр (РОД = 1,8 Гр). При этом показатели уровня локального контроля, по данным различных авторов, колеблются от 53 до 93 %. Однако исследования показывают, что при размере опухоли менее 8 см СОД должна быть не менее 49 Гр, а при размере опухоли более 8 см СОД должна составлять не менее 54 Гр, иначе показатель уровня локального контроля достоверно уменьшается [8–13]. Необходимо заметить, что в данной клинической ситуации, учитывая редкость наблюдения, степень распространенности процесса и гистологический вариант опухоли, предложенные разовые и суммарные очаговые дозы подобраны индивидуально.

По данным исследования J.E. Fowler et al [19], где было оценено качество жизни 994 пациентов раком предстательной железы, из которых 621 проведена лучевая терапия, а 373 – радикальная простатэктомия, установили, что недержание мочи после лучевого лечения отмечалось только у 7 % больных, а после операции – у 32 %. Эректильная дисфункция развилась соответственно у 23 % и 56 % соответственно.

Кроме достижения высокого онкологического результата, при составлении плана и выборе варианта лечения ставилась вторая задача: сохранение высокого качества жизни пациента. Учитывая молодой возраст, проводимое лечение должно было минимально повлиять на эректильную функцию. При выборе локального метода альтернативными по онкологическим результатам в данном клиническом случае были хирургическое и дистанционное лучевое лечение. Многочисленные рандомизированные исследования указывают на более высокую вероятность сохранения потенции после проведения дистанционной лучевой терапии.

## Резюме

Несмотря на высокий злокачественный потенциал примитивной нейроэктодермальной опухоли, данный клинический случай показывает возможности достижения положительных результатов при использовании современного консервативного комбинированного лечения – высокотехнологичной конформной лучевой терапии и полихимиотерапии по схеме VAC+IE+VAC.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M. et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative

- Ewing's Sarcoma Study group. // *J. Clin. Oncol.*, 2000, **18**, P. 3108–3114.
2. *Kissane J.M., Askin F.B., Foulkes M. et al.* Ewing's sarcoma of bone: clinicopathologic aspects of 303 cases from the Intergroup Ewing's Sarcoma Study. // *Hum. Pathol.*, 1983, **14**, P. 773–779.
  3. *Краевский Н.А., Смольянишникова А.Г., Сапкисова Д.С.* // В кн.: «Патологоанатомическая диагностика опухолей человека» – М., 1993, Т. 1, С. 338–339, С. 433–436.
  4. *Cavazzana A.O., Nifo V., Roberts J. et al.* Peripheral neuroepithelioma: a light microscopic, immunocytochemistry and ultrastructural study. // *Mod. Pathol.*, 1992, **5**, P. 71–78.
  5. *Fuchs B., Inwards C.Y., Janknecht R.* Vascular endothelial growth factor expression is up regulated by EWS-ETS oncoproteins and Sp1 and may represent an independent predictor of survival in Ewing's sarcoma. // *Clin. Cancer Res.*, 2004, **10**, P. 1344–1353.
  6. *Зарудзе Д.Г.* Канцерогенез. – 2004, С. 130–142.
  7. *Huang H.Y., Illei P.B., Zhao Z. et al.* Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, P. 548–558.
  8. *Krasin M.J. et al.* Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **60**, P. 830–839.
  9. *Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W.* // In: Principles and practice of radiation oncology. 5-th ed. P. 886–1891.
  10. *Donaldson S.S.* Ewing sarcoma: radiation dose and volume. // *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, **42**, P. 471–476.
  11. *Donaldson S.S., Torrey M., Link M.P. et al.* A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG # 8346. *Pediatric Oncology Group.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, **42**, P. 125–135.
  12. *Krasin M.J., Rodriguez-Galindo C., Billups C.A. et al.* Definitive irradiation in multi-disciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **60**, P. 830–838.
  13. *Семенова А.И.* Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. – 2010.
  14. *Brady L.W., Heilmann H.-P., Molls M., Nieder C.* // In: *Medical Radiology. Radiation Oncology*. 2008, P. 579–591.
  15. *Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al.* Additional of ifosfamid and etoposide to standart chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. // *N. Engl. J. Med.*, 2003, **348**, P. 694–701.
  16. *Bacci G., Longhi A., Ferrari S. et al.* Prognostic factor in non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. // *Acta Oncol.*, 2006, **45**, P. 469–475.
  17. *Picci P., Bohling T., Bacci G. et al.* Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. // *J. Clin. Oncol.*, 1997, **15**, P. 1553–1559.
  18. *Lin P.P., Jaffe N., Herzog C.E. et al.* Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. // *Cancer*, 2007, **109**, P. 603–611.
  19. *Fowler J.E., Barry M.J., Lu-Yao G. et al.* Outcome of external beam radiation therapy for prostate cancer. A study of medicare beneficiaries is their surveillance, epidemiology and end results areas. // *J. Clin. Oncol.*, 1996, **14**, P. 2258–265.

Поступила 20.01.2012

Принята к публикации: 17.02.2012

## К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Л.А. БУЛДАКОВА



2 апреля 2012 г. исполнилось 85 лет ученому с мировым именем, доктору медицинских наук, профессору, действительному члену РАМН Льву Александровичу Булдакову, главному научному сотруднику Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Лев Александрович родился в семье врачей. В 1950 г. окончил Свердловский государственный медицинский институт. В 1959 г. он становится руководителем токсикологической лаборатории, а с 1970 г. — заведующим отделом радиационной безопасности и заместителем заведующего филиала № 1 Института биофизики. С 1980 по 2006 гг. Лев Александрович — заместитель директора Института биофизики по научной работе и заведующий научно-аналитической лабораторией радиобиологии и радиационной медицины.

В 1956 г. Лев Александрович успешно защитил диссертацию, получив степень кандидата медицинских наук, а в 1965 г. — доктора медицинских наук. Под его руководством выполнено и защищено 18 кандидатских и четыре докторских диссертации.

На протяжении многих лет Лев Александрович занимается изучением влияния различных видов ионизирующих излучений на организм. Им создана научная школа, решающая актуальные фундаментальные и прикладные задачи радиационной медицины на стыке таких дисциплин, как токсикология, гигиена и радиобиология. В последние годы профессор Л.А. Булдаков большое внимание уделяет исследованию действия малых доз радиации на организм животных и человека, в том числе положительным эффектам радиационного воздействия. Этим вопросам посвящены три монографии, опубликованные в 2004–2010 гг.

Лев Александрович является автором 200 научных работ, в том числе 15 монографий. Монографии «Проблемы токсикологии плутония» и «Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{106}\text{Ru}$ » опубликованы за рубежом.

Материалы исследований получили высокую оценку МКРЗ и НКДАР при ООН и были использованы при подготовке соответствующих рекомендаций.

Большой научный и личный практический опыт академик Л.А. Булдаков использовал при оценке последствий радиационных аварий на Урале (радиоактивного загрязнения на р. Тече и взрыва емкости высокоактивных радиоактивных отходов в г. Кыштыме) и особенно при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Этот опыт он обобщил в книге «Радиоактивные вещества и человек» (1990), изданной тиражом 20000 экземпляров, которая имела огромный спрос.

Лев Александрович является соавтором многих научных книг. Это «Радиационные аварии» (2001 г.), руководство «Радиационная медицина» (2004 г.), «Радиоактивное загрязнение окружающей среды и здоровье населения» (2005 г.), справочник «Вредные вещества в окружающей среде» (2006 г.), «Техногенное облучение и безопасность человека» (2006 г.), «Проживание населения в «атомных городах» без риска для здоровья» (2009 г.).

За исследования в области радиационной медицины ему с коллективом сотрудников присуждена Государственная премия СССР. Научная и общественная деятельность Льва Александровича отмечена также другими высокими правительственными наградами: орденом Ленина, орденом Трудового Красного Знамени, орденом Мужества и многими медалями.

Коллектив сотрудников ФМБЦ им. А.И. Бурназяна поздравляет юбиляра с днем рождения и с глубокой признательностью отмечает его неоспоримый огромный вклад в развитие отечественной науки, особенно радиобиологии инкорпорированных радионуклидов. Друзья и коллеги желают Льву Александровичу здоровья, счастья и благополучия.

*Сотрудники Федерального биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России  
Редакция журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

## К 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ А.Ю. БУШМАНОВА



1 мая 2012 г. исполнилось 50 лет со дня рождения первого заместителя Генерального директора ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главного внештатного специалиста Минздрасоцразвития и ФМБА России по профпатологии, доктора медицинских наук, профессора Андрея Юрьевича Бушманова.

А.Ю. Бушманов – не только известный ученый, но и в первую очередь грамотный и опытный специалист – врач-невролог и врач-профпатолог высшей квалификационной категории. Активно занимаясь лечебной и научной работой, он разработал и внедрил в практику методику раннего выявления цереброваскулярных заболеваний при профосмотрах, а комплекс лечебно-профилактических мероприятий по уменьшению риска развития мозговых инсультов, внедренный А.Ю. Бушмановым в практику медицинских осмотров, позволил вдвое снизить вероятность развития инсульта у профессионалов, работающих в атомной промышленности. Именно А.Ю. Бушмановым установлено, что среди больных, подвергавшихся профессиональному радиационно-химическому воздействию в производственных условиях, не отмечено принципиальных особенностей выраженности факторов риска и клинических проявлений при различных типах инсультов, а риск развития мозговых инсультов у лиц, профессионально облучающихся в малых дозах в условиях производства, не превышает популяционной нормы.

При непосредственном участии А.Ю. Бушманова в клиническом отделе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России создано и успешно функционирует единственное в России отделение неотложной медицинской помощи при радиационно-химических авариях, лаборатория психофизиологических исследований персонала радиационно-опасных производств при Центре профпатологии. А.Ю. Бушмановым основана и внедрена в медицинскую практику методика лечения лучевых ожогов при помощи мезен-

химных стволовых клеток, что позволило значительно сократить сроки заживления ран, длительность госпитализации у больных с радиационными поражениями и вывело Россию на престижное место в тройке стран – мировых лидеров по применению этого метода при лечении лучевой болезни человека.

В 2001 г. А.Ю. Бушманов назначен главным специалистом-профпатологом ФМБА России, а в 2008 г. – главным специалистом-профпатологом Минздравсоцразвития России. В 2010 г. А.Ю. Бушмановым впервые дан анализ существующей системы профпатологической службы РФ, намечены и реализуются мероприятия по её совершенствованию. При его непосредственном участии подготовлены основополагающие приказы Минздравсоцразвития России в области профпатологии и проведения медицинских осмотров работающих граждан №233н от 23 марта 2011 г., №302н от 12 апреля 2011 г., №417-н от 27.04.2012 г.

А.Ю. Бушманов закончил Томский медицинский институт в 1985 г. С 1987 по 1991 г. совмещал работу практического врача с научными исследованиями. В 1991 г. защитил кандидатскую, в 1997 г. – докторскую диссертацию по специальностям «Нервные болезни» и «Гигиена». В 2008 г. ему было присвоено звание профессора.

В 2001 г. при его непосредственном участии на базе ГНЦ – Института биофизики (теперь ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) успешно функционирует Сотрудничающий центр ВОЗ по радиационным поражениям человека, бессменным директором которого является А.Ю. Бушманов.

А.Ю. Бушманов в 2005 г. возглавил кафедру медицины труда и профпатологии Института повышения квалификации ФМБА России, затем – одноименную кафедру ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Им детально описаны неврологические аспекты радиационных поражений как у профессионалов, так и у участников аварийных ситуаций в сборнике

избранных клинических лекций «Радиационные поражения человека», которые являются настольной книгой врачей, работающих в области радиационной медицины.

А.Ю. Бушманов за время работы зарекомендовал себя как талантливый ученый, отличный специалист в области профпатологии, организатор и администратор.

А.Ю. Бушманов опубликовал более 200 научных статей, руководств, монографий, пособий в отечественных и зарубежных изданиях, оформил целый ряд рационализаторских предложений, стандартов и порядков оказания медицинской помощи по профпатологии. Он член редколлегии и редакционных советов журналов «Медицинская радиология и радиационная безопасность», «Медицина труда и промышленная экология», «Вестник восстановительной медицины», «Медицина экстремальных ситуаций», «Микроэлементы в медицине», «Радиация и риск», «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности». Неоднократно выступал в качестве приглашенного лектора по проблеме практического лечения и диагностики острых радиационных поражений чело-

века в ведущих медицинских мировых центрах Германии, Франции, Японии, Швеции, Южной Кореи, США, Китая. Результаты научной работы неоднократно докладывались А.Ю. Бушмановым на конференциях различного уровня в России и за рубежом.

Профессор А.Ю. Бушманов пользуется заслуженным уважением и доверием среди коллег по работе и пациентов.

За успехи в труде А.Ю. Бушманов отмечался грамотами, памятными знаками ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Федерального медико-биологического агентства и Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Госкорпорации «Росатом».

Сердечно поздравляем Андрея Юрьевича с 50-летием, желаем ему здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

*Федеральный медицинский биофизический центр  
имени А.И.Бурназяна ФМБА России  
Редакция журнала «Медицинская радиология  
и радиационная безопасность»*