

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2013

Том 58

№ 3

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность
Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал

Scientific Journal

Издатель:

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства

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 (выпускающий редактор), 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:

123098, Москва, ул. Живописная, 46

Телефон: (499) 190-95-51

Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia

Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com

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

Правила для авторов: Instructions for authors:

http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf

Подписано в печать 22.05.2013. Формат 60×88/8
Печать офсетная. 10 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

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

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2013

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	5	Space Radiation Hazards and Strategies for Astronaut/Cosmonaut Protection <i>J.A. Jones, M. Epperly, J. Law, R. Scheuring, C. Montesinos, D. Popov, V. Maliev, K. Prasad, J. Greenberg</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	24	Методический подход к реконструкции индивидуализированных доз облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС <i>Н.Г. Власова</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	34	Сфингомиелиназа в мониторинге эффективности химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого (клинико-экспериментальное исследование) <i>Н.В. Белозор, Т.В. Сегеда, В.П. Старенький, Н.А. Митряева</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	39	Сцинтиграфическая семиотика аритмогенной дисфункции сердца при наличии желудочковых экстрасистол у детей и подростков <i>Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, В.В. Саушкин, С.В. Попов</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	45	Возможность индивидуализации срока испытаний на стерильность облучаемой продукции медицинского назначения <i>В.В. Калашников, Е.П. Павлов, И.И. Самойленко, В.Н. Корсунский</i>
ОБЗОР	48	Настоящее и будущее радиоиммунотерапии <i>А.Ф. Цыб, Е.В. Абакушина, Д.Н. Абакушин, Ю.С. Романенко</i>
	56	Радиоактивный цезий. Сообщение 2: Ускорение выведения <i>И.К. Беляев, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, П.Г. Нисимов, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко</i>
РЕЦЕНЗИЯ	71	Рецензия на книгу Л.И. Мусабаевой, Е.М. Слонимской, В.А. Лисина, А.В. Дорошенко. «Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия больных раком молочной железы». – Томск: Изд-во НТЛ, 2012, 180 с. <i>С.И. Ткачев, О.П. Трофимова</i>
ХРОНИКА	76	8-ая Международная научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология». Москва, РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 15–17 марта 2013 г. <i>О.В. Илюшина</i>

CONTENTS № 3 – 2013

RADIATION SAFETY	5	Space Radiation Hazards and Strategies for Astronaut/Cosmonaut Protection <i>J.A. Jones, M. Epperly, J. Law, R. Scheuring, C. Montesinos, D. Popov, V. Maliev, K. Prasad, J. Greenberg</i>
RADIATION MEDICINE	24	Methodological Approach to Individualized Dose Reconstruction of People Exposed Due to the Accident at the Chernobyl NPP <i>N.G. Vlasova</i>
RADIATION THERAPY	34	Sfingomyelinasa for Monitoring of Chemoradioterapy Effectiveness in Cancer Treatment (clinical and experimental investigation) <i>N.V. Belozor, T.V. Segeda, V.P. Starenkiy, N.A. Mitryaeva</i>
NUCLEAR MEDICINE	39	Scintigraphic Semiotics of Arrhythmogenic Cardiac Dysfunction in Children and Teenagers with Ventricular Extrasystoles <i>Yu. B. Lishmanov, K.V. Zavadovskiy, V.V. Saushkin, S.V. Popov</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	45	Individualization of the Sterility Test Duration for Some Irradiated Medical Products <i>V.V. Kalashnikov, E. P. Pavlov, I. I. Samoilenko, V.N. Korsunsky</i>
REVIEW	48	Present and Future of Radioimmunotherapy <i>A.F. Tsyb, E.V. Abakushina, D.N. Abakushin, Yu.S. Romanko</i>
	56	Radio-active Caesium. Report 2: Acceleration of elimination <i>I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, P.G. Nisimov, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko</i>
REVIEW	71	Book review on “Interoperational electron and conventional gamma-therapy of breast cancer patients” by L.I. Musabaeva et al. Tomsk, Izd-vo NTL, 2012. 180 pp. <i>S.I. Tkachev, O.P. Trophimova</i>
CHRONICLE	76	The Eighth International Scientific-Practical Conference “Clinical Oncoradiology” 13–15 March, 2013, Moscow <i>O.V. Iliushina</i>

J.A. Jones¹, M. Epperly², J. Law³, R. Scheuring³, C. Montesinos⁴, D. Popov⁵, V. Maliev⁶, K. Prasad⁷, J. Greenberg²

SPACE RADIATION HAZARDS AND STRATEGIES FOR ASTRONAUT/COSMONAUT PROTECTION

ОПАСНОСТЬ КОСМИЧЕСКОЙ РАДИАЦИИ И СТРАТЕГИЯ ЗАЩИТЫ АСТРОНАВТОВ/КОСМОНАВТОВ

РЕФЕРАТ

Обзорно-экспериментальная статья посвящена способам защиты участников космических полетов на основе накопленных фундаментальных данных о механизмах радиационного воздействия и окислительных стрессов.

ABSTRACT

Purpose: 1. Discuss the sources of radiation injury and roles of oxidative stress and radiation toxicity. 2. Define the exposure environment of astronauts and cosmonauts working in space and on future exploration-class missions. 3. Review the development of countermeasures for oxidative stress, radiation toxicity and radiation exposure for workers in extreme environments.

Methods: Multiple placebo-controlled, randomized prospective studies have been conducted which have studied the therapeutic and radioprotection effects of various oral, parenteral and combination countermeasures on the biological consequences and survival rates after acute and chronic radiation exposure.

Results: Discussion: Employing oral chemoprevention formulas, parenterally administered MnSOD-plasmid liposomes, and hyperimmune serum and vaccines directed on radiation-induced toxins, have resulted in reduced lipid peroxidation and DNA damage, as well as increased survival in cell cultures and whole animals receiving acute high-dose radiation exposures. Each of these strategies, alone and in combination, deserve further investigation in the pursuit of effective countermeasures and treatment for occupational exposures which induce oxidative damage.

Key words: Radiation, Space Medicine, Space Environmental Hazards, Oxidative Damage, Countermeasures

Ключевые слова: радиация, аэрокосмическая медицина, опасность окружающей среды, окислительное повреждение, защита

Обзорная часть

Авторами проведен подробный анализ источников радиационных повреждений, которые могут иметь значение при космических полетах. Большое внимание в статье посвящено разбору собственных более ранних публикаций.

Рассмотрена в том числе роль окислительного стресса и окислительных повреждений при неблагоприятных воздействиях. Отмечается, что астронавты/космонавты при возможных полетах на Луну, Марс или околоземные астероиды должны сталкиваться с риском острого и хронического облучения от тяжелых частиц, солнечных частиц и галактических космических лучей. Космическое излучение имеет свою специфику по сравнению с «чистым» рентгеновским и γ -излучением в плане поглощения энергии и степени ионизации. Однако в радиационной эпидемиологии и в радиобиологии слабо изучены эффекты тяжелых частиц, хотя относительно немногие исследования на животных и культурах клеток, облученных высокоэнергетическими протонами и тяжелыми ионами, продемонстрировали отчетливую индукцию онкогенной трансформации *in vitro* и опухолеобразования *in vivo*. Тяжелые ионы имеют более значительный канцерогенный

потенциал, чем, к примеру, γ -излучение в связи с особым спектром индуцируемых повреждений ДНК и с особой трудностью их репарации. В связи с этим, основная цель космической радиобиологии — разработка методов оценки и предотвращения потенциальных радиационно-индуцируемых клеточных повреждений, которые могут приводить к ракам или иным патологиям во время или после длительного космического полета.

В предваряющем экспериментальную часть обзора авторы подробно разбирают молекулярные механизмы биологических последствий воздействия ионизирующего излучения, среди которых ключевыми являются нерепарированные повреждения ДНК, приводящие к мутациям, апоптозу, клеточному старению, канцерогенезу и гибели. Главная причина таких повреждений — формируемые в результате облучения активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов.

Изменения на молекулярном и клеточном уровнях способны приводить к нарушению функциональных систем организма и к формированию повреждений и патологий *in vivo*, вплоть до тяжелых форм лучевой болезни. В особенности значительным поражающим эффектом обладают тяжелые ионы и космические частицы. Авторы

¹ Center for space medicine / Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. E-mail: jajones@bcm.tmc.edu

² Dept. Radiation Oncology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

³ NASA/Johnson Space Center, Houston, TX, USA

⁴ Amerisciences, inc., Houston, TX USA

⁵ Advanced Medical Technologies and Systems, Richmond Hills, Ontario, CA, USA

⁶ Russian Academy of Sciences, Vladicaucas, Russia

⁷ Premier Micronutrient Corporation, Palo Alto, CA, USA

разбирают собственное исследование, в котором обнаружено, что крысы, подвергавшиеся воздействию заряженных частиц с высокой энергией от галактического излучения, совершают больше ошибок в процессе обучения и проявляют когнитивные особенности, характерные для периода старения. Причина заключается в том, что высокоэнергетические частицы подавляют дофаминергическую систему, нарушая обучение, память и локомоторные функции даже после воздействия в дозе 0,1 Гр.

Для человека такие экспериментальные данные, понятно, ограничены, но известно, что в течение периода выброса солнечной энергии снижается работоспособность и скорость выполнения определенных задач.

Все это может быть важным в плане полетов на Луну и Марс, тем более, что Луна лишена атмосферы, а Марс имеет разреженную атмосферу, и, вкуче с отсутствием у них магнитосферы, данные моменты приводят к тому, что фон ионизирующего излучения на указанных планетах значительно интенсивнее по сравнению с полетами на околоземной орбите. Отсюда следует, что защита астронавтов/космонавтов при полетах на Луну и Марс должна включать не только физические способы снижения радиационной экспозиции, но и соответствующие фармакологические средства, а также постполетные медицинские процедуры, снижающие последствия лучевого поражения.

В первую очередь необходимо снизить уровень окислительного стресса, который с неизбежностью будет сопутствовать длительным полетам. Авторы перечисляют окислительные агенты, способные вызвать окислительный стресс в космосе, и, цитируя собственные исследования (анализ биохимических маркеров окислительных повреждений до и после полета) показывают, что астронавты на самом деле испытывали во время полета окислительный стресс. Интересным является тот момент, что причины окислительного стресса дифференцированы для двух различных ситуаций: во время космического полета и уже при исследовании планеты. Анализируются все возможные источники окислительных повреждений во время и после полета, включая физические упражнения.

Рассмотренные положения приводят авторов к выводу о необходимости повышения тем или иным путем антиоксидантного статуса астронавтов/космонавтов с параллельной биодозиметрией с помощью известных маркеров (на повреждения ДНК и аббераций хромосом). Для достижения эффекта защиты авторами предлагается прием препаратов по так называемой «oral formula», в составе специального «коктейля», который, с одной стороны, должен повысить активность защитных систем организма (включая антиоксидантные и иммунные) и, с другой стороны, снизить последствия окислительного стресса.

Названная формула, состав которой приведен в статье, включает около 30-ти различных витаминов и нутриентов, для каждого из которых указаны необходимые дозы. В одном из своих исследований авторы с помощью методов молекулярной биологии провели изучение эффективности некоторых компонентов пред-

лагаемой ими «формулы» в условиях *in vitro* и *in vivo* (на мышах линии C57BL/6NHsd). Последним перед облучением в дозе 9,5 Гр внутривенно вводили плазмиду с генами, кодирующими Mn-супероксиддисмутазу (антиоксидантный фермент). Кроме того, некоторым группам мышам давали «антиоксидантную диету» перед радиационным воздействием. Результатом являлся радиозащитный эффект.

Экспериментальная часть

В качестве объекта опытов на животных *in vivo* использовали мыши, крысы, кролики, овцы, свиньи, собаки и крупный рогатый скот. Животных облучали γ -лучами в дозах вплоть до 10 Гр и изучали систему иммунитета, а также выживаемость. Кроме того, в условиях без облучения исследовали воздействие гипериммунной сыворотки или парентеральной вакцины, выделенных из этих облученных животных. Последнее приводило к признакам, характерным для острой лучевой патологии (высокие дозы «радиотоксинов» даже индуцировали гибель). Специальные же антитела, полученные против «радиотоксинов», снижали указанные неблагоприятные последствия и признаки, характерные для лучевой болезни.

На людях была изучена степень окислительного стресса у пилотов (по параметрам перекисного окисления липидов, повреждениям ДНК и суммарной антиоксидантной активности). В случае использования контингентом защитной формулы показатель перекисного окисления липидов был значительно ниже по сравнению с группой плацебо.

Общее заключение

В обзорной части статьи рассмотрены: 1) источники окислительного стресса при космических полетах; 2) сложность радиационного воздействия вдали от геомагнитосферы Земли; 3) некоторые потенциально могущие быть успешными направления исследования для предотвращения и снижения последствий профессионального воздействия окислительного стресса, в особенности острого и хронического облучения.

В экспериментальной части статьи изучено воздействие «oral formula» (из около 30-ти антиоксидантов) и единичного парентерального агента (липосомы с плазмидой, содержащей ген MnSOD) в условиях радиационного стресса. Обнаружено, что указанные агенты снижают неблагоприятные последствия облучения. Кроме того, антитела, полученные после иммунизации животных нетоксическими дозами так называемых «радиотоксинов» (соединений, выделенных из облученных животных), также снижали последствия радиационного воздействия.

Применения антиоксидантной «формулы» на людях (пилотах) уменьшало выраженность окислительного стресса, тестируемого по ряду биохимических маркеров.

Авторы делают заключение, что их предварительные пилотные исследования могут быть важным на современном этапе не только в условиях космических полетов, но и для защиты от профессионального облучения в ядерной энергетике и при угрозе ядерного терроризма.

д.б.н. А.Н. Котеров

Introduction

Space radiation is one of the primary environmental hazards associated with space flight. The three major sources of radiation in space are the trapped belt radiation, the galactic cosmic rays (GCR) and the solar particle events (SPE) (fig. 1). Trapped belts of energetic particles, found in the Earth's magnetic field, consist predominantly of protons and electrons. GCRs consist of protons, gamma rays and high energy, heavy (HZE) particles that originate outside the solar system. Solar flares – coronal mass ejections (CME) – are produced by solar magnetic storms that can last for hours or days. A solar particle event, which sometimes accompanies CMEs, may be the most potent space radiation hazard [1–3].

Thus, astronauts/cosmonauts on exploration class missions to the Moon, Mars, or near Earth asteroids will face acute and chronic risks of radiation from trapped particles, solar particle events and galactic cosmic rays. Ionizing radiation is recognized as a significant environmental hazard of space travel, posing a significant health risk to human crews [4–6]. Crew members are subjected to greater amounts of natural radiation in space than they receive on Earth, exposing them to immediate and long-term risks.

Space radiation can differ from gamma rays and x-rays alone, in terms of energy absorption and ionization patterns. Although a significant amount of data on biological effects of gamma rays and neutrons have been obtained from atomic bomb survivors and nuclear reactor accidents, there is very little human radioepidemiology data on bioeffects of high-energy charged particle radiation. A few studies with animals and cultured mammalian cells show that energetic protons and heavy ions can effectively induce oncogenic cell transformation *in vitro* and tumors *in vivo*. Yet, the basic mechanisms of radiation carcinogenesis remain to be clarified. Even less known are the effects of charged particles on normal tissues. Limited experimental data indicate that heavy ions

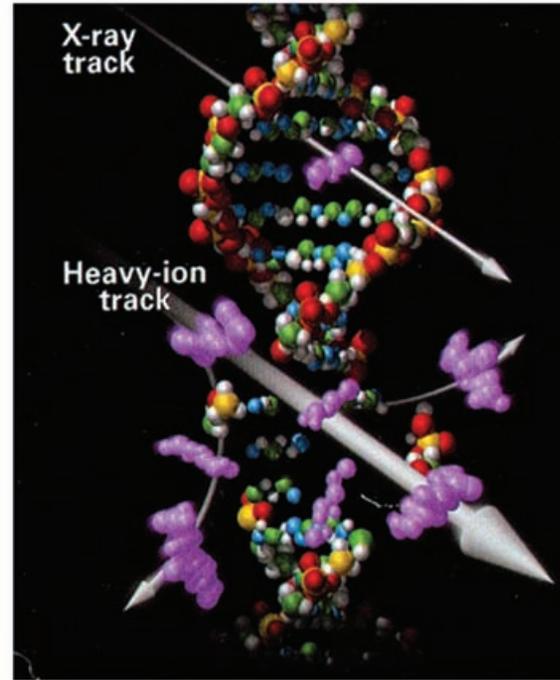


Fig. 2. Comparing DNA injury tracks between photon and relativistic heavy ion

can be more effective than gamma rays in damaging normal tissues (fig. 2). One goal of space radiation biology is the development of methods for assessment and prevention of potential radiation-induced cellular damage that could lead to cancers or other disorders during and after long-term space flights.

Considerable effort has been devoted to elucidate the biological consequences of ionizing radiation. A major mechanism of effect is the ionizing damage directly inflicted on the cells' DNA by radiation [7, 8]. Unrepaired DNA damage is known to lead to genetic mutations, apoptosis, cellular senescence, carcinogenesis, and death [9–13]. Radiation causes injury at the cellular level when ionizing particles collide directly with cellular molecules or oxidize water in a cell to form free radicals that break up

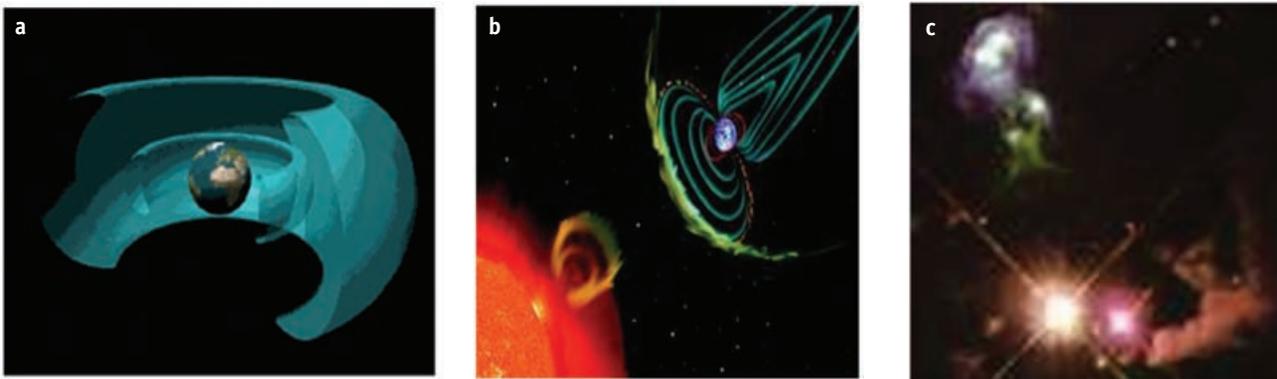


Fig. 1. Sources of space radiation: a) trapped particles in the Van Allen belts, b) Solar Particle Event from Coronal Mass Ejection distorting the Earth's geomagnetosphere, c) Supernova explosion producing GCR

or change molecular bonds. Cells are killed or altered as a result of the molecular changes. The products of acute inflammation: ROS, pro-inflammatory cytokines, adhesion molecules, prostaglandins, and complement proteins all contribute to the progression of radiation injury leading to the symptoms of ARS. Damage to DNA molecules has particular clinical significance since alterations to the genetic blueprints of affected cells are passed onto progeny cells. While single-strand breaks in a DNA molecule can generally be repaired correctly given the double-strand redundancy in DNA structure, double-strand breaks can result in altered genes and genomic instability when full repair is unsuccessful, leading to permanent mutations in gene expression and regulation.

The ionizing effects of radiation also generate oxidative reactions that cause physical changes in proteins, lipids, and carbohydrates, impairing their structure and/or function [14, 15]. Similarly, the hydrolysis of water molecules introduces a secondary source of oxidative stress in the form of free radicals that also induce the biochemical alteration, degradation, or cross-linking of cellular macromolecules [16, 17]. Physical and functional damage to the plasma membranes and mitochondria has been reported in irradiated cells [19–21]. Known mechanisms of action of reactive oxygen species and products of lipid peroxidation including cross-linking, covalent binding to proteins, and to DNA, contribute to the toxicity of irradiation to mammalian organisms. Specific Radiation Determinant (SRD) biomolecules have newly observed toxic properties resulting from degradation, cross-linking and modification of lipids, proteins and carbohydrates [113]. The degradative enzymes, e.g. phospholipases, are activated with the oxidative stress induced by radiation. An isoenzyme of Phospholipase A2 is responsible for releasing arachidonic acid from membrane phospholipids. Phospholipase A2 exists in almost all tissues, is also found in snake venoms, and stimulates degradation of membrane phospholipids resulting in tissue necrosis. Oxidation of carbohydrates has important influence on the function of membrane glycolipids and glycoproteins in cell-cell recognition (antigen recognition) and proteins and lipids that protect the cell from the action of lipases and proteases. The radiation-induced expression of inflammatory cytokines suggests that inflammatory responses may contribute to cell death and acute radiation sickness toxicity [22]. However, the acute toxicity that is associated with ARS is not always attributed to these biological mechanisms. High dose or prolonged radiation exposure is known to increase the occurrence of cancer, cardiovascular disease, and cataracts [5, 23–25]. In addition to these long-term, degenerative consequences, acute, high dose rate exposures of radiation will induce acute radiation sickness (ARS) and death via well-defined pathologies [16]. However, the underlying cellular and molecular mechanisms that drive acute radiation-induced toxicity are not fully elucidated.

ARS Consequences [26]: An acute dose of 20 Gy or more (6–40 Gy) is considered fatal in all individuals [27], whereas 5 to 50 % lethality is expected with exposure to 2 to 3.5 Gy [28]. The prognosis of patients exposed to sub-lethal doses of radiation depends not only on the dose and dose rate received, but also the medical care available. Survival despite maximal medical care is considered unlikely for exposures greater than 10 Gy [27]. With intensive medical care – including antibiotics, blood products, and reverse isolation to prevent secondary infection – the LD50/60, which is the dose of ionizing radiation that will result in the deaths of 50 percent of the exposed population within 60 days, is 4.5 Gy, but falls to 3.4 Gy if only basic first aid is available [29].

Chronic effects of radiation exposure include progressive likelihood of neoplasia, fibrosis, and neural damage. The increased incidence of cancer is thought to be due to genomic instability, aberrant cell cycle regulation and signaling, and other mechanisms that are not completely understood [30, 31]. Skin cancer, breast cancer, leukemia, osteogenic sarcoma, thyroid and lung cancers can all develop as sequelae of radiation exposure. In addition, impaired healing and scar tissue formation may lead to cataracts; fibrosis of various organs including the heart, lungs, and kidneys; and inflammation of the gastrointestinal tract. Demyelination of the brain and spinal cord can lead to neurologic dysfunction [32]. In general, pathology depends on a number of factors such as radiation dose, dose rate, dose quality, duration of exposure, and size of the irradiated field (i.e., whole body irradiation versus focused irradiation) [2].

Radiation exposure has also been demonstrated to have adverse cognitive effects in laboratory animals. Shukitt-Hale et al. [33] found that rats irradiated with highly charged, high energy HZE particles found in galactic cosmic radiation made more errors in a maze task and exhibited cognitive decrements similar to aging. HZE particles also disrupted the dopaminergic system and adversely affected spatial learning, memory, and motor function even at relatively low doses of 0.1 Gy [2]. In humans, data are limited but prediction models suggest that exposures during large solar particle events (SPEs) are likely to impair performance. During the peak of a SPE as large as the August 1972 SPE, one of the largest on record, Hu et al. estimated that typical tasks would take 1.28 times as long as normal for completion [34].

With the above radiobiology as a background, the expectation, for crewed expeditions to the Moon and Mars, is that the radiation environment will have both general characteristics and specific distinctions that need to be taken into account when developing a system of procedures to ensure crew radiation safety. The Moon's non-existent atmosphere and the rarefied atmosphere of Mars, in combination with the absence of a magnetosphere on these planets, create an elevated radiation hazard compared with

flights in near-Earth orbits [35]. Protection from radiation during crewed expeditions to the Moon and Mars will require the development of a radiation defense system. This system should include continuous radiation monitoring on the flight trajectory and during a stay on the lunar and Martian surfaces, with the ability to predict radiation events. It should provide means and methods of reducing radiation exposure, such as a radiation shelter, emergency pharmaceutical agents, and postflight medical procedures to arrest the radiation effect [35].

Table 1 summarizes the medical manifestations expected from radiation exposure. Table 2 provides the classification of radiation injuries, while Table 3 provides the basis for classification.

There are specific operational methods that can be applied to protect astronauts and cosmonauts at the time of sporadic solar particle events (SPE) that may last from several hours to several days [26, 35]. They include intelligent planning of EVAs and moon rover excursions and the provision of a radiation shelter of adequate size. If an SPE occurs during an EVA, the time needed to reach the shelter will be a critical factor. Therefore, the timely warning of danger becomes important in defining the radius and duration of a lunar or Mars surface traverse [26, 35].

Sources of oxidative stress. Space flight inevitably increases astronauts' likelihood of cellular oxidative damage since the space environment is replete with numerous sources of oxidative stress. Some of these include high linear energy transfer radiation exposure, hyperoxic (100 % oxygen) conditions during EVA and ascent/descent, exercise, and acute gravitational stress of reentry, all of which have been associated with initiating reactive oxygen species (ROS) and oxidative damage in both human and animal studies [36–39]. Oxidative damage produces downstream effects in multiple tissue types, and since the sources are so widespread, research on oxidative damage and protection overlaps several governmental agencies and scientific groups, as can be seen in fig. 3. Countermeasures for space radiation protection could also be developed for nuclear power plant worker as well as civil populations near such sites and in cases of radio-terrorism.

Table 4

Changes in oxidative stress biomarkers during an example ISS mission

Compound analyzed	Example Pre-flight value	Example Post-flight value	Normal ranges observed in-flight	Maximal changes observed post-flight (percentage change from pre-flight)
Total Antioxidant Capacity	1.54	1.47	1.29–1.83	Decreased up to 30%
SOD	1,318	1,172	1,092–1,817	Decreased 10–30%
Glutathione Peroxidase	51.5	50.8	27.5–73.6	Decreased 5–15%
Malondialdehyde	0.8	0.6	0–2.00	Increased 100–200%
4-OH-alkenal	0.45	0.45	0–2.00	Increased 50–150%
Urinary 8OHdG	3.2	3.7	0.49–7.29	Increased 40–200%

Tables 1

Expected Acute General Manifestations Based on Exposure Dose (ED, in cSv* or rem of exposure) in 10, 50 and 90 % of the Population Exposed to the Dose Listed in Less than 24 Hours [16]

	Symptoms and Signs					
	Anorexia	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Erythema	Desquamation
ED ₁₀	40	50	60	90	400	1400
ED ₅₀	100	170	215	240	575	2000
ED ₉₀	240	320	380	390	750	2600

* cSv = centi Sievert, equivalent to 1/100 of a Sievert or 1 rem

Table 2

Classification of Radiation Injury (Based on cSv or rem of Exposure) [16]

Classification of Radiation Injury (based on cSv or rem of exposure)	
Mild (Survival Probable)	< 200 cSv
Moderate (Survival Possible)	200 cSv to 500–700 cSv
Severe (Survival Improbable)	> 700 cSv

Table 3

Basis for Classification: (LD₅₀–Lethal Dose for 50 % of the Population Exposed) [16]

Basis for Classification: (LD ₅₀ –Lethal Dose for 50 % of the Population Exposed)	
Blood count changes	50
Effective threshold for vomiting	100
Effective threshold for mortality	200 cSv (ED ₁₀ –200; ED ₅₀ –285, ED ₉₀ –350)
LD ₅₀ with minimal medical treatment	350 cSv
LD ₅₀ with supportive medical treatment	500 (480–540) cSv
LD ₅₀ with advanced medical treatment	1000 cSv

Evidence for oxidative stress during spaceflight.

1. Generalized markers of oxidative damage during space flight.

A number of studies show elevated levels of markers of oxidative damage among astronauts after space flight. Plasma MDA, 8-iso-prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), and

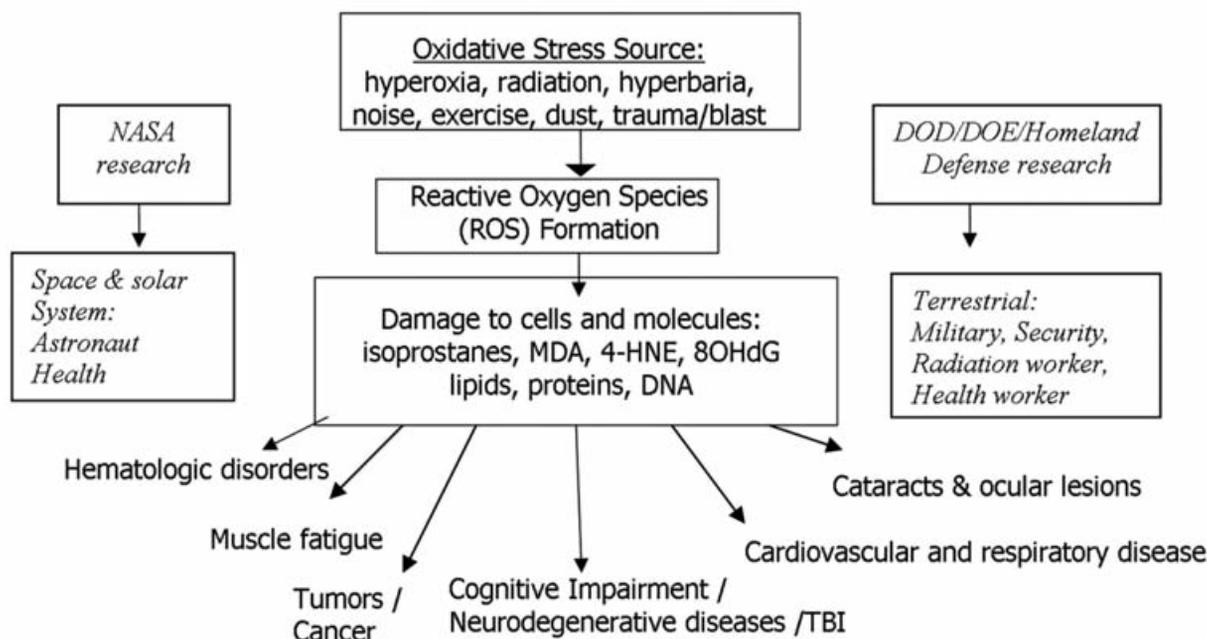


Fig. 3. Sources of oxidative stress and physiological consequences of the exposure; synergistic needs and pathways for research amongst governmental agencies and scientific communities

urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) have been measured during and after flight as indicators of lipid peroxidation (MDA and PGF_2) and DNA damage (8OHdG) [40, 41]. Several investigations show a significant elevation of urine 8OHdG after long-duration missions (fig. 4 a, b) but not after short-duration missions of 17 d [40, 41]. These data are supported by NEEMO data where crewmembers underwent a 14-d saturation dive where there is an increased partial pressure of oxygen [42].

Urine PGF_{2a} , a marker of lipid peroxidation, is decreased during flight but elevated after flight [41]. Plasma MDA is increased both during and after flight [41]. Along with increased markers of oxidative damage and decreased antioxidant defense systems, there is also a decrease in total antioxidant capacity (see fig. 5a).

Apparent increases in oxidative damage observed during and after flight could be caused by a number of factors, including altered repair mechanisms, decreased antioxidant defense systems, and increased oxidative stress. While there is not a consistently observed effect of microgravity on the repair of double-strand breaks [43, 44], there is evidence that down regulation of antioxidant defense systems occurs during space flight [45].

Another means of assessment of oxidative stress is to look at the quantity of constituent oxidative stress protection molecules pre- and post- flight. Examples include: superoxide dismutase, glutathione reductase selenoprotein family (P, W, V, S), glutathione peroxidase and thioredoxin reductase; the latter three of which require nominal selenium levels for complete enzymatic function

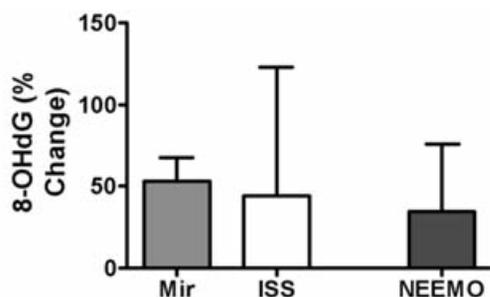


Fig. 4. The percent change of 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine (8-OHdG) from pre flight values for Mir ($n = 2$), ISS ($n = 11$) (Smith et al. 2005), and the ground based analog NEEMO ($n = 6$) [40]

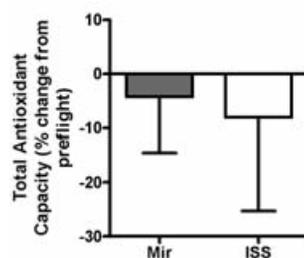


Fig. 5a. Total antioxidant capacity after space flight for Mir ($n = 2$) and ISS ($n = 11$) [42]

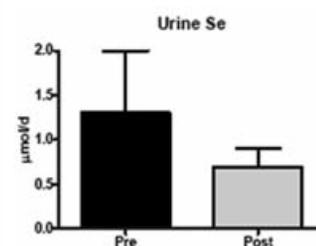


Fig. 5b. Urine selenium values pre- and post-flight in ISS crewmembers. (Smith S., personal communication)

(see table 4). Selenium seems to be one of several micronutrients which may be depleted during long duration spaceflight, and could affect oxidative damage defense (see fig. 5b). Selenium deficiency has been associated with impaired function of the immune system [46]. Moreover, selenium supplementation in individuals who are not overtly selenium deficient appears to stimulate the immune response. In two small studies, healthy [47, 48] and immunosuppressed individuals [49] supplemented with 200 $\mu\text{g}/\text{day}$ of selenium as sodium selenite for eight weeks showed an enhanced immune cell response to foreign antigens compared with those taking a placebo. A considerable amount of basic research also indicates that selenium plays a role in regulating the expression of cell-signaling molecules – cytokines, which orchestrate the immune response [50].

2. Sources of oxidative stress during space flight and/or planetary exploration.

a. Hyperoxia. Currently, astronauts are exposed to hyperoxic conditions for brief periods during launch (10–15 min), entry (30–45 min), and when they perform EVA (6–8 h). The pre-breathe protocol for U.S. astronauts typically includes 2.5-h pre-breathe of >95–100 % oxygen [26] to reduce risk for decompression sickness. After the 2.5-h pre-breathe, astronauts are typically exposed to hypobaric 100 % oxygen for 6 to 8 hrs during EVA. The literature is replete with studies showing injury to virtually all organ systems following exposure to hyperoxia or radiation [16, 51]. A hyperoxic environment can induce oxidative damage and impair antioxidant capacity, as demonstrated in numerous ground-based experiments using both normobaric and hypobaric conditions. Under physiological conditions (i.e., 21 % O_2), approximately 2–3 % of the oxygen consumed by the body is converted into oxygen-derived reactive oxygen species [52].

Human antioxidant defenses are designed to protect the body in 21 % oxygen environments, but these defenses are easily overwhelmed under hyperoxic environments. It was first suggested in the 1950s that a hyperoxic environment may be toxic based on eye damage among premature infants in incubators with high oxygen concentration [37–39]. Evidence exists for increased lipid peroxidation after acute (2 h) >95 % oxygen exposure. Increased lipid peroxidation (measured by urinary n-pentane), occurs in humans within 30 min of breathing 100 % O_2 [53]. In another study, elevated plasma malondialdehyde (MDA, another index of lipid peroxidation) was reported in healthy humans after 125 min of normobaric 100 % oxygen exposure [54]. Animal studies support the human data [55, 56]. While the accuracy of n-pentane as a marker of lipid peroxidation is debated [57, 58], but increased n-pentane and MDA provide clear evidence that lipid peroxidation increases during hyperoxia. Furthermore, hyperoxic conditions are

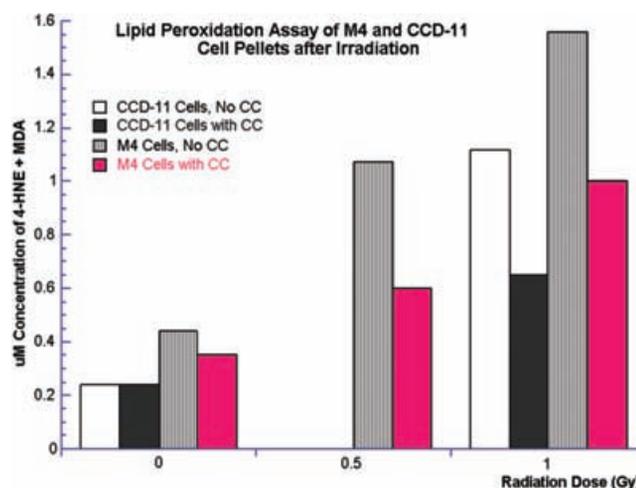


Fig. 6. Measures of *in vitro* lipid peroxidation in lung (CCD-11) and breast (M4) cells exposed to HZE ionizing radiation, a component of galactic cosmic rays

also found to induce vasoconstriction in humans [59], deplete pulmonary extracellular superoxide dismutase (SOD) in mice [60], and increase apoptosis in PC12 cells [61], all of which indicate that hyperoxia can induce cellular oxidative damage.

Antioxidant status also decreases during hyperoxic conditions. For example, during acute (3 h) normobaric hyperoxia [62] in birds, serum antioxidant (e.g., alpha- and gamma-tocopherol, carotenoids) concentrations were decreased. Hepatic vitamin E stores was also reduced in preterm guinea pigs exposed to 98 % oxygen for 48 h [63]. Unlike space flight, however, the activity of several antioxidant enzymes (e.g., SOD, glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase) increase in animal studies of acute hyperoxia [64, 65].

b. Radiation Exposure. Astronauts flying to high altitudes (e.g. ISS, Hubble telescope repair), and beyond the geomagnetosphere, also have the impact of higher space radiation exposure. Cytogenetic biodosimetry assesses the biological impact of radiation exposure, and it involves harvesting white blood cells and quantitating numbers of chromosomal aberrations, DNA strand breaks, and translocations. Other biodosimetry tools allow for correlation of the physical dose as measured by crew dosimeters and the quality factor of the radiation as approximated by the Tissue Equivalent Proportional Counter. Increases in chromosomal aberrations and DNA damage after space flight are well documented. Damage to cellular components such as DNA is a complex process and includes both direct damage from high-energy particle impacts on the molecules themselves, as well as indirect damage from the production of ROS [16, 51].

Supporting evidence of the oxidative stress experienced by spaceflight crewmembers has been observed in numerous *in vitro* and rodent experiments which were

exposed to “space-like radiation” i.e. high energy particle HZE radiation at particle beam accelerator facilities in the US and Japan [66]. In these studies markers of oxidative stress such as MDA and 4-HNE (lipid peroxidation, fig. 6) and 8OH-DG (DNA adduct) were elevated, transmembrane potential was altered (lipid damage due to peroxidation), and chromosomes/nucleic acids were damaged as revealed by FISH and COMET assays showing breaks, mutations and ploidy disturbances [66]. Additional evidence reveals that space radiation induces oxidative damage that results in the increased incidence of cataracts observed in astronauts traveling outside the geomagnetosphere or exposed to HZE radiation with high altitude low Earth orbit missions [67].

c. Interaction with planetary regolith. Through robotic and Apollo mission analysis of regolith as well as curation-facility biochemistry of lunar derived soils, scientists and toxicologists have identified inhaled regolith as a potential hazard to astronauts performing EVA on the lunar surface. Lunar regolith is composed of approximately 40 % silica, most of which is in an amorphous state, and relatively non-reactive with human tissue. However, freshly cut or crystalline silica, especially in the < 10 micron size range, can be quite toxic because of dissemination into the lung periphery with alveolar trapping and entry into the lung interstitium. Free radicals and superoxides are generated in the lung upon interaction of macrophages and other cellular immune cells with the silica particles, damaging bystander pneumocytes. Pulmonary damage may be the direct consequence of toxic interaction between quartz particles and cell membranes, or may be due to silica-induced production of oxidant species by pulmonary phagocytes, that in turn overwhelms pulmonary antioxidant systems and causes lung injury [68–70]. Data indicate that grinding or fracturing quartz particles breaks Si-O bonds and generates $\cdot\text{Si}$ and $\text{Si-O}\cdot$ radicals on the surface of the cleavage planes. Upon contact with water, these silica-based radicals generate hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$) (fig. 4). These surface radicals decay as fractured silica dust ages. Freshly fractured quartz is significantly more potent than aged silica in directly causing lipid peroxidation, membrane damage, and cell death. This silica-induced activation results in the production of superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), nitric oxide ($\text{NO}\cdot$), and other oxidant species that can damage lung cells [38–40]. The ultimate consequence of silicosis is pulmonary fibrosis, which can be severely debilitating or even lethal if the exposure is severe and/or of long duration [71–78].

d. ROS Generation during Exercise. Exercise-induced fatigue and muscle atrophy are also mediated in part by ROS. Electron spin resonance spectroscopy technology confirmed earlier findings from the 1950s suggesting that short-lived reactive intermediate molecules like ROS are present in skeletal muscle after exercise. Since then,

numerous studies support a role of ROS in skeletal muscle fatigue. ROS denature proteins directly associated with the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release mechanism, thus compromising tension development. Furthermore, decreased antioxidant status lowers exercise capacity and increases onset of fatigue in human and animal studies [79]. Astronauts perform extensive upper body exercise during EVA activity, and one of the limiting factors in completing EVA tasks is forearm and hand muscle fatigue due to extensive tool operation. The fatigue often requires crewmembers to stop and rest, thereby prolonging the duration of EVA and limits the number of tasks performed during each EVA [80].

e. Monitoring radiation injury and oxidative stress. As a step toward that goal, researchers are developing newer methods for evaluating the bioeffects of radiation injury. These methods, in addition to traditional physical “badge-type and instrument” dosimetry, may include biomarkers of exposure: e.g. transepithelial membrane resistance, measurement of membrane shear, products of lipid peroxidation, and DNA-adduct formation. Other possible methods may evaluate markers of health risk, including e.g. assessing cellular DNA for chromosomal aberrations, breaks, and translocations, plus dicentrics, micronucleus formation, etc. via chromosomal painting, FISH, PCC, COMET, γH2AX analysis, flow cytometry and newer methods e.g. genomic or proteomic profiling. For exploratory class missions of long duration, tools for pre-flight risk assessment and in-flight monitoring of oxidative stress and cellular injury will be invaluable to along the crew to modulate their biological exposure and their employment of shielding and countermeasures.

Employing an immune enzyme assay is a very efficient tool for biological dosimetry and evaluation of the differential diagnosis of acute radiation disease. The immune assay targets biological markers of radiation toxicity – high molecular weight glycoproteins with specific antigenic properties, found specifically in association with the hematopoietic, cerebrovascular, cardiovascular and gastrointestinal forms of acute radiation syndromes (ARS). The important goal of an early assessment with the enzyme immune assay is the accurate description of the ARS at the initial phases. Early and precise differential diagnosis allow physicians to provide an effective medical management of ARS.

Countermeasures Development. Because acute radiation sickness occurs within a very short period of time, the opportunities to treat or mitigate the effects of high-dose irradiation are very limited. As an augmentation to treatment, a prophylactic measure could be a more effective strategy to address this acute radiation-induced phenomenon. In addition, preventing the onset of ARS may also be beneficial in minimizing the other biological consequences of ionizing radiation. For this desired effect,

the authors will describe the development of an oral formula or “cocktail”, directed at reduction of oxidative stress, and enhancement of inherent cellular defense mechanisms. It is likely, if the formula was non-toxic to the crewmember, that such an approach could also be employed for reducing the damage associated with chronic low-dose radiation exposure as well. Secondly, we will describe the development of a previously untested parenterally administered agent, to augment the cell’s inherent defenses against high dose oxidative injury, e.g. from a high dose rate, acute radiation exposure. The authors have previously described a novel biological mechanism of acute radiation toxicity that originates in the lymphatic system, associated with novel radiotoxins that appear in radiosensitive tissues after irradiation, called specific radiation determinants (SRD) [81]. Thus thirdly, the authors will summarize the development of an experimental anti-radiation vaccine against these SRD’s which, because it is directed at a biological mechanism other than DNA damage or oxidative stress, this immunologically based form of prophylaxis may be a powerful adjunct therapy that will enhance the efficacy of existing and proposed radiation countermeasures.

This collaboration has pursued 3 areas of countermeasures development: 1) acute effects mitigation, 2) late effects reduction and 3) oxidative stress modulation / prevention. The work has progressed over a decade and began with cell culture experiments, has progressed to multiple animal studies, and has included preliminary human studies.

Oral Agents: Rationale for development of a chemopreventive / oxidative stress protective formula:

Certain antioxidants, e.g., α -tocopherol, ascorbic acid, beta-carotene, SOD, glutathione peroxidase, catalase have properties that protect cells from oxygen free-radical toxicity [82], and therefore have the potential to decrease the type of oxidative damage observed among astronauts that may be caused by hypobaric hyperoxia, and may also be able to reduce oxidative damage associated with prolonged hyperoxic environments. Vitamin C is a potent antioxidant capable of reversing endothelial dysfunction caused by increased oxidant stress [83]. Though it seems likely that vitamin C supplementation would mitigate hyperoxia-induced oxidative damage among EVA, it is debated whether vitamin C could act as a pro-oxidant when iron stores are elevated [84, 85]. In one study, treatments with vitamin A, C, or E protected rats exposed to acute hyperoxia (80 % oxygen) against oxygen toxicity by elevating glutathione concentration [86]. In another study, vitamin E supplementation to rabbits decreased lipid peroxidation and diminished increases in pulmonary antioxidant enzymes induced by *in vitro* 100 % oxygen exposure [65]. These increases likely contribute to symptoms of oxidative stress. In another *in vitro* study,

α -tocopherol was effective in preventing hyperoxia-induced DNA fragmentation and apoptosis [61]. Flavonoids have been found to exhibit more antioxidant effects than α -tocopherol in healthy adults, but these compounds have never been tested against hypobaric hyperoxia-induced oxidative damage [87]. In addition to a plethora of other tested agents, e.g. a-lipoic acid, folic acid, co-enzyme Q10, selenium, beta carotene, glutathione, and N-acetylcysteine, there are a large number of plant extracts that have been investigated for their antioxidant properties, such as strawberry and blueberry, hawthorn, *Periplaneta americana*, and curcumin [26].

The FDA’s approval of a cardiovascular health claim for nutritional products containing 25 gm of soy protein has contributed to widespread use of soy supplements. Kaplan’s monkey study [88] indicates that long-term consumption of soy protein containing a modest amount of isoflavones inhibits the early progression of coronary artery atherosclerosis. In addition to reducing the risk of heart disease, isoflavones are being studied in relation to the relief of certain menopausal symptoms, cancer prevention, and slowing or reversing osteoporosis. Biochemical studies conducted in mice at Johns Hopkins (Nathan Congdon, ARVO 2003) indicate isoflavones (Genestein) potential in the prevention of oxidative damage leading to cataract. No such data is available in human or non-human primates. The anti cataract drug OT 551, (Tempol H) a powerful antioxidant, to prevent lens protein aggregation, and thus can serve as a countermeasure for lens protein damage leading to cataract, on astronauts exposed to cosmic radiation [89]. Other oral antioxidant formulas are now standard of care in prevention of macular degeneration [6]. Quercetin, a plant bioflavanoid, has shown itself to be a powerful antioxidant and free radical scavenger while also demonstrating anti-carcinogenic, neuroprotective, anti-viral, and cardio/vascular protective properties. It has also been shown to help prevent cataract formation and exhibit positive effects on cognitive performance and immune response [90, 91, 93]. *In vitro* experiments suggest it may also be beneficial in protecting against bone loss. Furthermore, recent studies funded by DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) have suggested a protective mechanism against viral illness after exertional stress in athletes and synergistic properties with other micronutrients such as Vitamin C, B3, and omega-3 fatty acids [91–95].

Studies performed by Lupton, Turner and colleagues with the NSBRI show potential reduction in cancer risk in animals exposed to carcinogens and ionizing radiation when supplemented with omega-3 fatty acids and fiber [96]. Omega-3 fatty acids have also shown benefit in improving cholesterol and lipid parameters in those with unfavorable total cholesterol to high density lipoprotein ratios [97, 98]. The safety and efficacy of using algal source

omega-3 supplementation, compared with other sources, such as fish has been shown in multiple studies [99, 100]. Combinations of DHA and EPA, and other fatty acids are beginning to also show efficacy in improving cognitive performance and mood, in test subjects with affective disorders, traumatic brain injury or exposed to environmental stress [102–110].

Thus it was postulated, that a formula mixing low levels of each of the most effective protection molecules, allows delivery to the human without the toxicity associated with high-dose, single agents, and with conceivably better efficacy [101].

Parenteral Treatment of radiation toxicity: In addition to the potential employment of parenteral agents such as Amifostine (WR-1065) in reducing nephrotoxicity due to acute radiation exposure, current medical management is based on cellular component replacement and supportive therapy. Hematopoietic cell transplantation has been recommended as an important method of treatment of the hematopoietic form of ARS. However in several different hospitals and institutions, 31 patients with the hematopoietic form of ARS received stem cell transplantation and, in all cases (100 %), the transplants were rejected, and the lethality rate was 87 %. Thus new and innovative approaches are necessary to improve the outcomes in high dose acute radiation exposures.

Material and Methods

In vitro studies. The formula was initially tested in cell culture with gamma and HZE particulate radiation from accelerators in NYC, NY and Chiba, Japan and found to show promise in reducing lipid oxidative damage and DNA lesions [66].

In vivo, Animal studies. (Oral + parenteral countermeasures) C57BL/6NHsd mice receiving intravenous MnSOD-PL prior to 9.5 Gy total body irradiation showed increased survival from the acute hematopoietic syndrome and males demonstrate improved long term survival [111]. So then, based on pilot data, suggesting possible synergy with parenterally administered superoxide dismutase-containing liposomes, the formula was tested in rodents at the University of Pittsburg.

Study 1 M&M: Evaluation of whether an antioxidant-chemopreventive diet compared to a regular diet improved long-term survival in female mice. C57BL/6HNSd female mice (18 to 20 gm) were housed 5 per cage and maintained according to IACUC protocols. 160 female C57BL/6NHsd female mice (8 weeks of age) which were divided into 4 groups of 40 mice. Twenty-four hours before the LD 50/30 dose of 9.5 Gy TBI subgroups of mice were injected intravenously with MnSOD-PL (100 µg plasmid DNA in 100 µl). Two of the groups were placed on the antioxidant-chemopreventive diet (table 1) 7 days before irradiation and

maintained on the diet until conclusion of the experiment. The other two groups were maintained on the regular or “house” diet (LabDiet rMH 3000 (5P00) with 0.12 % hydrogen silicon dioxide from TestDiet, catalog #1812877). The silicon dioxide is added as an inert compound to compensate for weight changes due to addition of antioxidant ingredients. The antioxidant diet consisted of a micronutrient multivitamin and trace mineral formula (“AmeriSciences®/NASA Premium Multivitamin Premix”, AmeriSciences LP, Houston, TX) and a non-essential antioxidant and chemoprevention mixture derived primarily from natural foods (“AmeriSciences®/NASA Fruit and Veggie Antioxidant Formula Premix”, AmeriSciences LP, Houston TX). Of this chow serving size, 99.95 % was chow mix, 0.024 % was the AS/NASA Premium Multivitamin Formula (table 1), and 0.023 % was the AS/NASA Fruit/Veggie Antioxidant Formula. The constituents of the antioxidant and chemoprevention diet supplements are shown in table 5 [112].

In vivo, Animal studies. Several studies were conducted at the Moscow Veterinary Academy and other locations, evaluating the efficacy of both hyperimmune serum and a parenteral vaccine on survival of animals receiving an ⁹⁰LD100 dose of total body irradiation.

Study 2 M&M: The following experimental animal species were studied: mice, rat, rabbit, sheep, pigs, dogs and cattle. All animals possessed normal blood profiles, weight and size for age, and body temperatures. The animals were exposed to gamma rays, based on body weight of the animals in doses up to 10 Gy, and were irradiated in RUM-17, Puma, and Panorama devices. The exposure dose rate ranged from 3–29 A/kg. On the day preceding radiation exposure, and also 15, 30, and 45 days post-exposure, a lympho-venous anastomosis was created surgically. Mild, moderate, severe, and extremely severe acute radiation sickness of the hematological form, as well as the gastrointestinal, toxic and cerebral acute radiation syndromes, were induced in the experimental groups of animals. Gel filtration and high-performance liquid chromatography were used to extract the immunochemical glycoprotein specific radiation determinants (SRD) from the central lymph of animals. SRD (Specific Radiation Determinant) radiation toxins have been analyzed and found to be glycoproteins with the molecular weight ranging from 200–250 kDa and with high enzymatic activity.

The vaccine was produced from lyophilized SRD (isolated from the lymph of animals irradiated at doses inducing cerebral and extremely severe ARS), which were dissolved in an isotonic solution of NaCl. The dose of administered was based on computation of the amount of SRD per unit volume of central lymph and absorbed dose of radiation. Animals were randomly assigned to receive placebo, vaccine or hyperimmune serum before exposure to radiation. The animals received subcutaneous injections

Table 5

Constituents of the rodent chemoprevention test formula, used with and without the Mn-SOD plasmid liposomes

<u>MICRONUTRIENT COMPONENTS:</u>	<u>Daily dose per mouse†</u>	<u>Equivalent Human Daily Dose</u>	<u>Human I.I.* (19.70 µg/mup)</u>	<u>Human NO&R**</u>
Vitamin A (30% as vitamin A palmitate and 70% as beta-carotene)	0.2451 IU	750 IU	10,000 IU	10,000 IU
Beta-carotene (part of Vitamin A total)	0.3431 mcg	1.05 mg	NE‡	25 mg
Vitamin C (as ascorbic acid)	0.0817 mg	250 mg	2000 mg	>1000 mg
Vitamin D (as cholecalciferol)	0.3921 IU	1200 IU	4000 IU	800 IU
Vitamin E (as d-alpha tocopheryl succinate and mixed tocopherols)	0.0653 IU	200 IU	1490 IU	1200 IU
Vitamin K (as phytonadione)	0.0261 mcg	80 mcg	NE	30 mcg
Thiamine (vitamin B1) (as thiamine mononitrate)	0.7352 mcg	2.25 mg	NE	50 mg
Riboflavin (vitamin B2)	0.8332 mcg	2.55 mg	NE	200 mg
Niacin (as inositol hexanicotinate)	9.802 mcg	30 mg	35 mg	500 mg
Vitamin B6 (as pyridoxine hydrochloride)	0.9802 mcg	3 mg	100 mg	200 mg
Folate (as folic acid)	0.1960 mcg	600 mcg	1000 mcg	1000 mcg
Vitamin B12 (as cyanocobalamin)	0.0029 mcg	9 mcg	NE	3000 mcg
Biotin	0.1470 mcg	450 mcg	NE	2500 mcg
Pantothenic acid (as d-calcium pantothenate)	4.901 mcg	15 mg	NE	1000 mg
Calcium (as calcium carbonate, dicalcium phosphate)	0.1634 mg	500 mg	2500 mg	1500 mg
Iodine (from kelp)	0.0098 mcg	30 mcg	1100 mcg	1000 mcg
Magnesium (as magnesium oxide and chelate)	65.35 mcg	200 mg	350 mg	700 mg
Zinc (as zinc chelate [monomethionine])	4.901 mcg	15 mg	40 mg	30 mg
Selenium (as L-selenomethionine)	0.0327 mcg	100 mcg	400 mcg	200 mcg
Copper (as copper amino acid chelate)	0.0588 mcg	0.18 mg	10 mg	9 mg
Manganese (as manganese amino acid chelate)	0.6535 mcg	2 mg	11 mg	10 mg
Chromium (as chromium polynicotinate)	0.0653 mcg	200 mcg	NE	1000 mcg
Molybdenum (as molybdenum amino acid chelate)	0.0183 mcg	56 mcg	2000 mcg	350 mcg
Potassium (as potassium citrate)	94.75 mcg	290 mg	NE	NE
Choline (as choline bitartrate)	16.34 mcg	50 mg	3500 mg	NE
Inositol (as inositol and inositol hexanicotinate)	16.34 mcg	50 mg	NE	NE
Boron (as boron chelate)	0.3267 mcg	1 mg	20 mg	NE
Vanadium (as vanadyl sulfate)	0.0163 mcg	50 mcg	1800 mcg	NE
<u>NON-ESSENTIAL NATURAL ANTIOXIDANT & CHEMOPREVENTION AGENTS:</u>				
Rutin	8.036 mcg	25 mg		
Quercetin	257.1 mcg	800 mg		
Hesperidin	1.607 mcg	5 mg		
Alpha Lipoic Acid	128.6 mcg	400 mg		
N-Acetyl-L-Cysteine (NAC)	192.9 mcg	600 mg		
Lutein	3.214 mcg	10 mg		
Lycopene	1.607 mcg	5 mg		
Astaxanthin	0.3214 mcg	1 mg		
Plant Sterols	80.36 mcg	250 mg		
Isoflavones (from soy extract)	8.036 mcg	25 mg		
Garlic Extract (bulb)	88.39 mcg	275 mg		
Green Tea Extract (leaf)	80.36 mcg	250 mg		
[standardized to 95% polyphenols and 50% epigallocatechin gallate (EGCG)]				
Cruciferous Vegetable Extract (Brassica spp.) (plant)	32.14 mcg	100 mg		
Fruit Blend	32.14 mcg	100 mg		
[strawberry, escobillo, blueberry, blackberry, cranberry, grape, pomegranate]				
Ginkgo Biloba Extract (leaf)	19.29 mcg	60 mg		
Coenzyme Q-10	32.14 mcg	100 mg		
Resveratrol	1.607 mcg	5 mg		

of an anti-radiation vaccine in doses of 5, 10, 15, or 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lean mass and the control animals were injected with 1.5 ml of normal saline solution; 10, 15, 30, 60 and 90 days before irradiation. The animals received lethal doses of radiation 15, 30, or 60 days after vaccination. The criterion for vaccine efficacy was survival of the animals 30 days after irradiation: for rats at a dose of 10.0 Gy, rabbits at a dose of 9.5 Gy, and dogs at dose of 6.5 Gy [81].

In vivo, Human studies. Several small pilot studies have been conducted to test the tolerance and efficacy of a formula countermeasure. The studies were based on effects observed during NEEMO V, XII and XIII missions used to determine whether there was indeed evidence of oxidative stress during the mission, a 2 week NEEMO saturation dive [42]. Along with the increased 8(OH) dG excretion during the dive, decreased activities of GPX and SOD during (SOD) and after (GPX and SOD) the dive, imply that oxidative stress and inflammation increased [42].

Study 3 M&M: A follow-up pilot study was performed to assess muscular fatigue reduction with a NAC-based countermeasure formula. The study was conducted on crewmembers training in the NBL during 6–8 hour hyperoxic environmental exposures, and examined their ability to perform tasks observed to induce forearm fatigue during EVA training activities.

During Neutral Buoyancy Laboratory (NBL) spacewalk training dives, employing Nitrox (approx. 40 % oxygen-enriched dual (O₂/N₂) gas mixture— exposing crewmembers to UPTD of approx. 1300; lipid peroxidation markers were measured pre- and post- dive. On one dive the crewmember received no countermeasure formula, on the other dive the crewmembers received the countermeasure beginning 1 week prior to the dive.

Results

Study 1 R: MnSOD-PL administration improves survival from LD 50/30 total body irradiation:

Mice that received intravenous administration of 100 μg of plasmid DNA in 100 μl of liposomes showed improved survival as compared to mice in the control group after 9.5 Gy TBI. MnSOD-PL showed increased survival from the acute effects of 9.5 Gy TBI ($p = 0.031$) [112]. Mice receiving the antioxidant diet alone did not show an improvement in survival at 30 days with a percent mortality of 50 % compared to 45 % for the control diet ($p = 0.82$). The data confirm the previous publication [111] and demonstrated decreased 30-day mortality in the MnSOD-PL group as compared to the control: 20 % mortality in the MnSOD-PL group vs. 45 % in the control ($p = 0.031$). Thirty-day mortality was significantly lower in the antioxidant diet + MnSOD-PL group compared to the control house diet or antioxidant diet only: 17.5 % for the antioxidant diet + MnSOD-PL group vs. 45 % mortality in irradiated house diet controls and 50 % in the

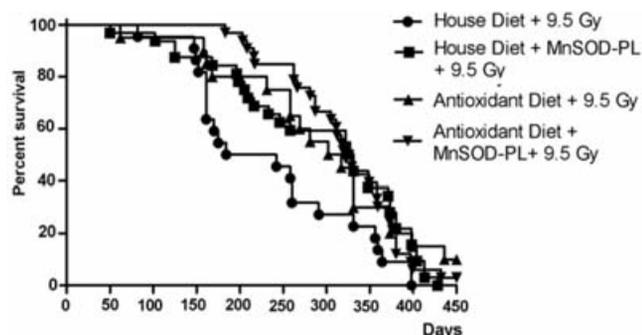


Fig. 7. Conditional survival curves (animals surviving at least 30 days) for each of four test groups receiving 9.5 Gy total body irradiation [112]

antioxidant diet ($p = 0.015$ and 0.0041 respectively) [112].

Antioxidant diet improves conditional survival and ameliorates radiation-induced life shortening:

Mice surviving the 9.5 Gy total body irradiation dose at 30 days were followed for evaluation of the late effects of total body irradiation (conditional survival). As shown in fig. 7, the conditional survival of mice on the antioxidant diet was significantly improved over the 450 days of observation compared to those on the house diet ($p = 0.040$). Mice on the antioxidant diet that received MnSOD-PL in addition, also showed an improvement in conditional survival compared to those on the house diet alone ($p = 0.010$, fig. 7) [112]. These results establish that antioxidant diet supplements ameliorate radiation-induced life shortening and provide support for the concept of continuing oxidative stress in the post-irradiation cellular microenvironment of tissues, organs and organ systems [112].

Study 2 R: Administration (I/V or IM) of SRD RT to healthy, radiation naive animals induced the development of clinical symptoms of ARS. Administration of the RT SRD-1 (doses ranging: 0.1, 0.5, 1, 10, 30, 50, 70 and 100 mg/kg) to non-irradiated animals induced acute toxicity which compares to the deleterious effects generated by high doses irradiation [113]. The highest doses of RT produced death of radiation-naive animals within hours to days after administration of toxins. For these animals injected with SRD-1 toxins, a short period of extreme agitation was followed by deep coma, and subsequent circulatory and respiratory depression. The results of postmortem histology showed characteristics of intracortical hemorrhage and other effects similar to high dose acute cerebral irradiation [113, 114].

Antibodies raised against the SRD antigens can reduce or neutralize the toxic properties of RT-SRD administration, as well as reduce the toxicity associated with acute high dose irradiation (see table 6).

Serum containing anti-radiation antibodies cans also be an effective method for decreasing radiation toxicity and detoxification of these agents, with similar effects to the vaccine, but of limited duration utility (data not published) [114].

From these studies, it would seem that an anti-

Table 6

Summary of the effect of high dose radiation (expressed in Gy) on various animal species and the impact of a radiation vaccine countermeasure [113]

Species	Radiation (Gy)	SDR vaccine (mg/kg)	Number of animals	Survival rate (%)			
				30 days	60 days	180 days	360 days
Dogs	6.5	0	17	0	0	0	0
		15	93	88	79	65	65
Pigs	7.5	0	30	0	0	0	0
		15	68	65	61	54	54
Sheep	6.5	0	23	0	0	0	0
		20	112	90	84	78	78
Horses	6.5	0	5	0	0	0	0
		20	19	14	13	13	13
Cattle	9.2	0	10	0	0	0	0
		20	60	59	57	54	51
Rats	8.5	0	250	0	0	0	0
		10	3696	3326	3142	---	---
Mice	7.0	0	300	0	0	0	0
		10	2170	1628	1628	---	---

radiation vaccine and an anti-radiation immune IgG serum preparation can be effective in diminishing the development of post-radiation burns and improve clinical symptoms of combined radiation injury. Once immunized, due to immunological memory formation, the animals are able to maintain a reasonably high level of resistance to radiation for several years. Thus, anti-radiation serum and vaccine, could be considered as a part of a radioprotection strategy to assist military forces to operate in radioactive zone of military operations, and to protect civilian population in areas of nuclear plant accidents or terroristic attack with nuclear weapon use.

Study 3 R: The following were evaluated: the magnitude of oxidative stress in EVA crewmembers, as measured by markers of lipid peroxidation, DNA damage, and total oxidant capacity; the efficacy of antioxidant countermeasures in reducing simulated EVA-induced total oxidative stress; and the efficacy of an antioxidant countermeasure to reduce muscular fatigue seen during EVA-type activities during NBL training. Each graph in fig. 8A reveals the changes in either cellular protection molecule (e.g. SOD) or oxidative stress marker (e.g. MDA, 4HNE) associated with exposure to hyperbaric oxygen during an 8-hour NBL Nitrox, hyperoxic training run.

The crewmembers served as their own controls in this pilot study experimental design. In general, there was less lipid peroxidation and better hand-grip endurance when crewmembers were taking the countermeasure formula.

After completing the NBL pilot study, several astronauts, by their own request, have taken the chemoprevention formula during both short duration flight on the Space Transportation System (Shuttle) orbiter and the International Space Station (ISS). The formula was well tolerated pre- and in-flight by all four crewmembers, and there were no in-flight side effects of the formula (personal communication, data not published). The content of the human spaceflight formula is shown in table 7.

Discussion

There are many sources of oxidative stress in the lives of workers, whether they work in nuclear power facilities, on the front lines of international conflicts, or in the reaches of outer space. The exposure dose can vary substantially, but at minimum will accelerate the aging of their organ systems, and at worse could result in acute exposure syndromes that may be fatal. A common thread of the oxidative stress exposures is ROS-binding to critical cellular organelles and molecules, which can result in cellular dysfunction, mutation of nucleic acids, or even apoptotic cell death [30]. Currently there are no proven countermeasures for these exposures, aside from a clinical agent, Amifostine, (Etyhol™), which is used to reduce mucositis and other side effects from radiation therapy dose in cancer patients [26]. This manuscript describes: 1) sources of oxidative stress during spaceflight, 2) the complexity of the radiation exposure outside of the Earth's geomagnetosphere, and 3) some potentially fruitful avenues of research in developing prevention, mitigation and treatment strategies for those who are occupationally exposed to excessive sources of oxidative stress, especially acute and chronic radiation.

The cytotoxic effects of different types of radiation may be the single most important clinicopathologic process by which oxidative damage is induced from reactive oxygen species and radiation toxicity induced by radiation toxins. Radiation toxins (SRDs) with high enzymatic activity and their ability to degraded a wide variety of extracellular proteins, lipids, carbohydrates and DNA molecules, induce damage of important intracellular compartments such as mitochondria, ion channels, DNA, as well as activating degradation of peptide bonds in important polypeptides in tissues and vascular endothelium. Yet the exact mechanism by which radiation toxins stimulate development of the ARS is poorly understood. SRD radiation toxins possess both antigenic and toxic properties; yet the antigenic properties can be utilized to

Table 7

Constituents of human spaceflight chemoprevention formula, flown on Shuttle, ISS flights

	Daily Dose	Unit
<i>A.) Multivitamins/Trace Minerals (as tablet)</i>		
Vitamin A (as 70 % beta-carotene and 30 % vitamin A palmitate)	2500	IU
Vitamin C (as ascorbic acid)	250	mg
Vitamin D (as cholecalciferol)	1200	IU
Vitamin E (as natural d-alpha tocopherol succinate and mixed tocopherols)	200	IU
Vitamin K (as phytonadione)	80	µg
Thiamine (vitamin B1) (as thiamine mononitrate)	2.25	mg
Riboflavin (vitamin B2)	2.55	mg
Niacin (as inositol hexanicotinate)	30	mg
Vitamin B6 (as pyridoxine hydrochloride)	3	mg
Folate (as folic acid)	600	µg
Vitamin B12 (as cyanocobalamin)	9	µg
Biotin	450	µg
Pantothenic acid (as d-calcium pantothenate)	15	mg
Calcium (as calcium carbonate, dicalcium phosphate)	500	mg
Iodine (from kelp)	30	µg
Magnesium (as magnesium oxide and chelate)	200	mg
Zinc (as zinc chelate [monomethionine or glycinate])	15	mg
Selenium (as L-selenomethionine)	100	µg
Copper (as copper amino acid chelate)	0.18	mg
Manganese (as manganese amino acid chelate)	2	mg
Chromium (as chromium picolinate)	200	µg
Molybdenum (as molybdenum amino acid chelate)	56	µg
Potassium (as potassium citrate) (7.5 mEq)	290	mg
<i>B.) Antioxidant/Chemoprevention agents (as capsule)</i>		
Quercetin [Source quercetin dihydrate and/or citrus peel]	800	mg
Rutin/Hesperidin Source citrus peel]	25/5	mg
Green Tea Polyphenols [Source: Green Tea Extract (leaf)]	450	mg
Epigallocatechin Gallate (EGCG)	250	mg
Alpha Lipoic Acid	100	mg
N-Acetyl-L-Cysteine(NAC) synthetic	600	mg
Lycopene [Source: Source: Tomato Extract 5 %]	5	mg
Astaxanthin [Source: Haematococcus Algae Extract 2 %]	1	Mg
Lutein Source [Source: Marygold Extract 5 %]	10	mg
Phytosterols [Source: Soy and Avocado]	250	mg
Isoflavones [Source: Soy and/or Avocado Extracts]	350	mg
Allicin [Source: High-Potency Garlic Extract (bulb)]	7.5/275	mg
Glucosinolates [Source: Cruciferous Vegetable Extract (Brassica spp.) (plant)]	4/100	mg
High ORAC Fruit Extract [Source: strawberry, escobillo, blueberry, blackberry, cranberry, grape, pomegranate]	1000	mg
Coenzyme Q-10	100	mg
Resveratrol [Source: phytoalexin from grape juice/seed extract (incl: flavonoids, polyphenols, proanthocyanins)]	150	mg
<i>Lipid Supplement (from omega-3 fatty acids alpha-linolenic, as gel capsule)</i>		
DHA (docasahexaenoic acid– from algal oil)	1500	mg
EPA (eicosapentanoic acid– from fish oil)	500	mg

neutralize the toxic properties, by inducing specific antibodies which limit SRD toxicity [113, 114].

This manuscript describes both oral formulas and parenteral agents, e.g. MnSOD-liposomes which can reduce radiation exposure-induced biological effects. In addition, active immunization by non-toxic doses of radiation toxins, that we call the Specific Radiation Determinants (SRDs) can also be employed to reduce

radiation toxicity. SRD immunization must be provided not less than 24 days before irradiation to have activity, and can be effective up to three years or more. Active immunization by radiation toxins can significantly improve the survival rate (up to 60 %) versus placebo-controlled irradiated animals. Our studies attempt to show the potential ability of specific antibodies to neutralize radiation toxins and thus substantially reduce the effects on

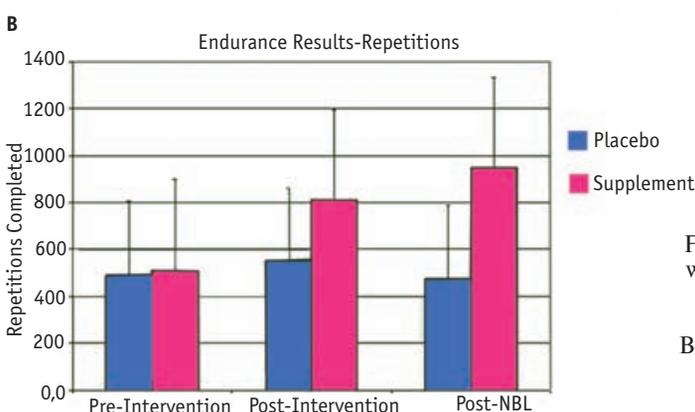
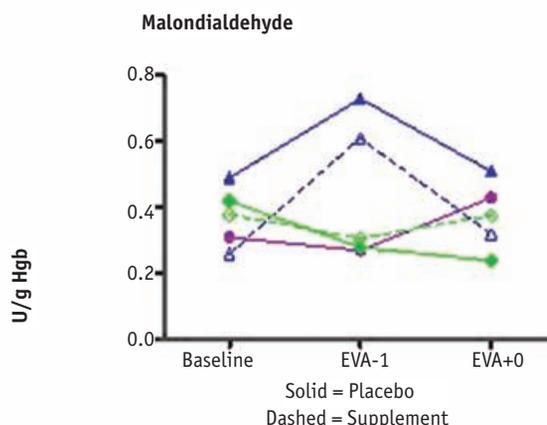
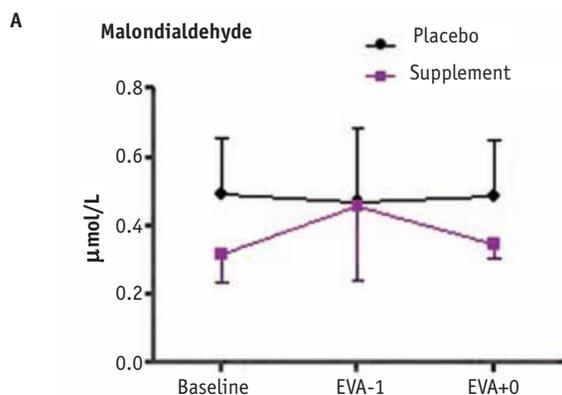


Fig. 8 A) Lipid peroxidation marker malondialdehyde levels were measured during NBL training runs, with and without countermeasure.

B) Forearm endurance measure employing HGD—hand grip dynamometry pre- and post- NBL runs with and without countermeasure.

radiation-induced neuro-, vascular, gastrointestinal, and hematopoietic toxicity. Antiradiation antibodies prevent the radiation-induced cytolysis of selected groups of cells that are sensitive to radiation. Anti-radiation antibodies derived from different phases of the ARS can compete with and thus prevent cytolysis mediated by cytotoxic lymphocytes. The therapeutic benefit of neutralization of SRD radiation toxins could make hemopoetic stem cell transplantation more effective. Antiradiation vaccine and IgG antibodies have shown activity in animals against several different types of radiation include gamma, heavy ions, and neutron irradiation [113, 114].

Conclusion

Developing countermeasures for radiation injury has a long and storied history, and is proving to be very challenging. Perhaps the era of high-dose single agents for this application is coming to an end. The authors of this manuscript feel that, in order to find a successful approach to protect the human against either acute or chronic sources of oxidative damage or radiation exposure, a multi pathway defense strategy must be developed. Oxidative damage in humans working or living in extreme environments is widespread and affects many cellular components. We have try to show that the downstream

biological effects from this damage are variable, based on host factors, dose quality, magnitude and rate, as well as the presence or absence of countermeasures. Preliminary and pilot studies in vitro, in animal models and recently in humans, are showing some promise for both efficacy and safety/tolerability. The hope is, in these times of unpredictability in the operation of nuclear power facilities, possible terrorist weapons of mass destruction, and spaceflight operations, that this reported work has inspired the reader to bring forth new ideas and engage with authors in this important and meaningful pursuit.

Acknowledgements

Scot Smith, PhD, Sara Zwart, PhD, Dan Feedback, PhD, Mark Clarke, PhD, Clarence Sams, PhD, and James Locke, MD from the NASA/JSC and COL Keith Manuel, OD, LTC Dan Johnston, MD, from the DOD (Department of Defense), for provision of data from preliminary studies and support; as well as Jeffrey Sutton, MD Jon Clark, MD and Jeannie Becker, PhD for support from the Center for Space Medicine and National Space Biomedical Institute.

REFERENCES

1. *Locke J.* Space environment. // In "Fundamentals of Aerospace Med.", 3rd edition. Ed. by *R.L. Dehart, J.R. Davis.* – Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
2. *Jones J., Karouia F.* Radiation disorders. // In: "Principles of Clinical Medicine for Spaceflight". Ed. by *M. Barratt, S. Pool.* – New York: Springer, 2008.
3. *Jones J.A., Barratt M., Effenhauser R. et al.* Medical issues for a human mission to Mars and Martian surface expeditions. // *J. Brit. Interplanet. Soc.*, 2004, **57**, No. 3/4, P. 144–160.
4. *Cucinotta F.A., Schimmerling W., Wilson J.W. et al.* Space radiation cancer risks and uncertainties for Mars missions. // *Radiat. Res.*, 2001b, **156**, P. 682–688.
5. *Cucinotta F.A., Manuel F.K., Jones J. et al.* Space radiation and cataracts in astronauts. // *Radiat. Res.*, 2001a, **156**, P. 460–466.
6. *Jones J.A., McCarten M., Manuel K. et al.* Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. // *ASEM*, 2007, **78**, Suppl. 4, Section II, P. A56–66.
7. *Nelson G.A.* Fundamental Space Radiobiology *Gravitational & Space Biology Bulletin: Publication of the American Society for Gravitational & Space Biology*, 2003, **16**, P. 29–36.
8. *Ward J.F.* DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. // *Progress in Nucleic Acid Res. & Molecular Biol.*, 1988, **35**, P. 95–125.
9. *Pietras R.J., Poen J.C., Gallardo D. et al.* Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. // *Cancer Res.*, **59**, P. 1347–1355.
10. *Rosen E.M., Fan S., Goldberg I.D. et al.* Biol. basis of radiation sensitivity. Part 2: Cellular and molecular determinants of radiosensitivity. // *Oncology*, 2000, **14**, P. 741–757.
11. *Oh C.W., Bump E.A., Kim J.S. et al.* Induction of a senescence-like phenotype in bovine aortic endothelial cells by ionizing radiation. // *Radiat. Res.*, 2001, **156**, P. 232–240.
12. *Wu L.J., Randers-Pehrson G., Xu A.K. et al.* Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. // *Proc. Nat. Acad. of Sci. of USA*, 1999, **96**, P. 4959–4964.
13. *Gajdusek C.M., Tian H., London S. et al.* Gamma radiation effect on vascular smooth muscle cells in culture. // *Internat. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, 1996, **36**, P. 821–828.
14. *Lehnert B.E., Iyer R.* Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. // *Human & Experim. Toxicol.*, 2002, **21**, P. 65–69.
15. *Spitz D.R., Azzam E.I., Li J.J. et al.* Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology. // *Cancer & Metastasis Rev.*, 2004, **23**, P. 311–322.
16. *Prasad K.N.* Handbook of Radiobiology. – New York City. CRC Press Inc., 1995.
17. *Martinez J.D., Pennington M.E., Craven M.T. et al.* Free radicals generated by ionizing radiation signal nuclear translocation of p53. // *Cell Growth & Differentiation*, 1997, **8**, P. 941–949.
18. *Costantini P., Chernyak B.V., Petronilli V. et al.* Modulation of the mitochondrial permeability transition pore by pyridine nucleotides and dithiol oxidation at two separate sites. // *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, P. 6746–6751.
19. *Haimovitz-Friedman A., Kan C.C., Ehleiter D. et al.* Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. // *J. Experim. Med.*, 1994, **180**, P. 525–535.
20. *Leach J.K., Van Tuyle G., Lin P.S. et al.* Biochemical and hematologic changes after short-term space flight. // *Cancer Res.*, 2001, **61**, P. 3894–3901.
21. *Lucero H., Ga D., Taccioli G.E.* Novel localization of the DNA-PK complex in lipid rafts. A putative role in the signal transduction pathway of the ionizing radiation response. // *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, P. 22136–22143.
22. *Mizutani N., Fujikura Y., Wang Y.H. et al.* Inflammatory and anti-inflammatory cytokines regulate the recovery from sublethal X-irradiation in rat thymus. // *Radiat. Res.*, 2002, **157**, P. 281–289.
23. *Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksioutov M.A. et al.* Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis). // *Health Phys.*, 2001 **81**, P. 514–521.
24. *Otake M., Neriishi K., Schull W.J.* Cataract in atomic bomb survivors based on threshold model and the occurrence of severe epilation. // *Radiat. Res.*, 1996, **146**, P. 339–348.
25. *Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al.* Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. // *Radiat. Res.*, 2003, **160**, P. 381–407.
26. *Law J., Scheuring R., Jones J.* Space Radiat. Considerations for Exploration-Class Planetary Surface Operations. – NASA/TP 2011-0000 March 2011.
27. *Hoffman R., Nelson L., Howland M. et al.* Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. – New York: McGraw-Hill, 2007.
28. *Clement G.* Fundamentals of Space Med.. – Dordrecht, Netherlands: Springer, 2005.
29. *Catlett C., Piggott P.* Radiat. Injuries. *Radiat. Injuries.* // In: "Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide". 6th edition. *Tintinalli J., Kelen G., Stapczynski J.*, eds. – New York: McGraw-Hill, 2004. P. 50–59.

30. Jones J., Karouia F., Casey R. Ionizing Radiat. as a Carcinogen. // In: "Comprehensive Toxicology, **14**: Carcinogenesis." McQueen C., ed. – Oxford EN: Elsevier, 2010.
31. Committee on the Evaluation of Radiat. Shielding for Space Exploration, Aeronautics and Space Engineering Board. Managing Space Radiat. Risk in the New Era of Space Exploration. – Washington DC: Nat. Res. Council, 2008.
32. Kane A., Kumar V. Environmental and nutritional pathology. // In: "Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease." Kumar V., Abbas A., Fausto N. eds. 7th edition. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 200, P. 436–441.
33. Shukitt-Hale B., Casadesus G., Cantuti-Castelvetri I. et al. Cognitive deficits induced by ⁵⁶Fe radiation exposure. // Adv. Space Res., 2003, **31**, No. 1, P. 119–126.
34. Hu S., Kim M.H., McClellan G.E., Cucinotta F.A. Modeling the acute health effects of astronauts from exposure to large solar particle events. // Health Phys., 2009, **96**, No. 4, P. 465–476.
35. Grigoriev A.I., Potapov A.N., Jones J.A. et al. Medical support for interplanetary space flights. // In: "Space Biology and Medicine", 2009.
36. Sohal R.S., Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. // Science, 1996, **273**, No. 5271, P. 59–63.
37. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. // Med. J. Australia, 1951, **2**, P. 48–50.
38. Kinsey V.E. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. // Arch. Ophthalmol., 1956, **56**, P. 481–543.
39. Patz A., Hoeck L., De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. // Amer. J. Ophthalmol., 1952, **35**, P. 1248–1253.
40. Smith S.M., Davis-Street J.E., Feserman J.V. et al. Nutritional status changes in humans during a 14-day saturation dive: the NASA Extreme Environment Mission Operations V project. // J. Nutr., 2004, **134**, P. 1765–1771.
41. Stein T.P., Leskiw M.J. Oxidant damage during and after spaceflight. // Amer. J. Physiol., Endocrinol. and Metabolism, 2000, **278**, No. 3, P. 375–382.
42. Smith S.M., Davis-Street J.E., Rice B.L. et al. Nutritional status assessment in semiclosed environments: ground-based and space flight studies in humans. // J. Nutr., 2001, **131**, No. 7, P. 2053–2061.
43. Pross H.D., Casares A., Kiefer J. Induction and repair of DNA double-strand breaks under irradiation and microgravity. // Radiat. Res., 2000, **153** (5 Pt 1), P. 521–525.
44. Kiefer J., Pross H.D. Space radiation effects and microgravity. // Mutation Res., 1999, **430**, No. 2, P. 299–305.
45. Hollander J., Gore M., Fiebig R. et al. Spaceflight downregulates antioxidant defense systems in rat liver. // Free Radical Biol. and Med., 1998, **24**, No. 2, P. 385–390.
46. McKenzie R.C., Beckett G.J., Arthur J.R. Effects of selenium on immunity and aging. // In: "Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health." Hatfield D.L., Berry M.J., Gladyshev V.N., eds. 2nd ed. – New York: Springer, 2006, P. 311–323.
47. Roy M., Kiremidjian-Schumacher L., Wishe H.I. et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. // Biol. Trace Elem. Res., 1994, **41**, No. 1–2, P. 103–114.
48. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Wishe H.I. et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. // Biol. Trace Elem. Res., 1994, **41**, No. 1–2, P. 115–127.
49. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Glickman R. et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. // Biol. Trace Elem. Res., 2000, **73**, No. 2, P. 97–111.
50. Baum M.K., Miguez-Burbano M.J., Campa A., Shor-Posner G. Selenium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. // J. Infect. Dis., 2000, **182**, Suppl 1, P. 69–73.
51. Conklin J.J., Walker R.I. Military Radiobiology. – Orlando: Academic Press, 1987.
52. Sohal R.S., Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. // Science, 1996, **273**, No. 5271, P. 59–63.
53. Morita S., Snider M.T., Inada Y. Increased N-pentane excretion in humans: a consequence of pulmonary oxygen exposure. // Anesthesiology, 1986, **64**, No. 6, P. 730–733.
54. Loiseaux-Meunier M.N., Bedu M., Gentou C. et al. Oxygen toxicity: simultaneous measure of pentane and malondialdehyde in humans exposed to hyperoxia. // Biomed. Pharmacotherapy, 2001, **55**, No. 3, P. 163–169.
55. Turanlahti M., Pesonen E., Lassus P., Andersson S. Nitric oxide and hyperoxia in oxidative lung injury. // Acta Paediatrica, 2000, **89**, No. 8, P. 966–970.
56. Koudelova J., Mourek J. The lipid peroxidation in various parts of the rat brain: effect of age, hypoxia and hyperoxia. // Physiol. Res., 1994, **43**, No. 3, P. 169–173.
57. Cailleux A., Allain P. Is pentane a normal constituent of human breath? // Free Radical Biol. Med., 1993, **18**, No. 6, P. 323–327.
58. Kohlmuller D., Kochen W. Is n-pentane really an index of lipid peroxidation in humans and animals? A methodological re-evaluation. // Analyt. Biochem., 1993, **210**, No. 2, P. 268–276.
59. Mallat Z., Philip I., Lebret M. et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2alpha in pericardial fluid of pa-

- tients with heart failure: a potential role for *in vivo* oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. // *Circulation*, 1998, **97**, No. 16, P. 1536–1539.
60. Oury T.D., Schaefer L.M., Fattman C.L. et al. Depletion of pulmonary EC-SOD after exposure to hyperoxia. // *Amer. J. Physiol. Lung Cellular and Molecular Physiol.*, 2002, **283**, No. 4, P. 777–784.
 61. Takahashi H., Kosaka N., Nakagawa S. Alpha-Tocopherol protects PC12 cells from hyperoxia-induced apoptosis. // *J. Neurosci. Res.*, 1998, **52**, No. 2, P. 184–191.
 62. Jaensch S., Cullen L., Raidal S.R. Normobaric hyperoxic stress in budgerigars: enzymic antioxidants and lipid peroxidation. // *Comparative Biochem. Physiol., Part C, Toxicol. & Pharmacol.*, 2001, **128**, No. 2, P. 173–180.
 63. Kelly F.J., Cheeseman K.H. Distribution of vitamin E between tissues during periods of hyperoxic and nutritional stress in the preterm guinea pig. // *Comparative Biochem. Physiol. Part A. Physiol.*, 1993, **105**, No. 3, P. 549–554.
 64. Webster N.R., Toothill C., Cowen P.N. Tissue responses to hyperoxia, biochemistry and Pathology. // *Brit. J. Anaesthesia*, 1987, **59**, No. 6, P. 760–771.
 65. Wender D.F., Thulin G.E., Smith G.J., Warshaw J.B. Vitamin E affects lung biochemical and morphologic response to hyperoxia in the newborn rabbit. // *Pediatric Res.*, 1981, **15**, No. 3, P. 262–268.
 66. Jones J.A., Riggs P.K., Yang T. et al. Ionizing radiation-induced bioeffects in space and strategies to reduce cellular injury and carcinogenesis. // *ASEM*, 2007, **78**, No. 4, Section II Suppl., P. A67–78.
 67. Cucinotta F., Manuel K., Jones J.A. et al. Space radiation and cataracts in astronauts. // *Rad. Res.*, 2001, **156**, No. 5, P. 460–466.
 68. Parker A.R., O'Meally R.N., Oliver D.H. et al. 8-Hydroxyguanosine repair is defective in some microsatellite stable colorectal cancer cells. // *Cancer Res.*, 2002, **62**, No. 24, P. 7230–7233.
 69. Farber J.L. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. // *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**, Suppl. 10, P. 17–24.
 70. Ward P.A. Oxygen radicals, cytokines, adhesion molecules, and lung injury. // *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**, Suppl. 10, P. 13–16.
 71. Subramaniam R.P., Asgharian B., Freijer J.I. et al. Analysis of lobar differences in particle deposition in the human lung. // *Inhal. Toxicol.*, 2003, **15**, No. 1, P. 1–21.
 72. Oberdorster G. Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. // *Inhal. Toxicol.*, 2002, **14**, No. 1, P. 29–56.
 73. Lazaridis M., Broday D.M., Hov O., Georgopoulos P.G. Integrated exposure and dose modeling and analysis system-deposition of inhaled particles in the human respiratory tract. // *Environ. Sci. Technol.*, 2001, **35**, No. 18, P. 3727–3734.
 74. Harvey R.P., Hamby D.M. Uncertainty in particulate deposition for 1 micrometer AMAD particles in an adult lung model. // *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2001, **95**, No. 3, P. 239–247.
 75. Pinkerton K.E., Green F.H., Saiki C. et al. Distribution of particulate matter and tissue remodeling in the human lung. // *Environ. Health Perspect.*, 2000, **108**, No. 11, P. 1063–1069.
 76. Porter D.W., Hubbs A.F., Mercer R. et al. Progression of lung inflammation and damage in rats after cessation of silica inhalation. // *Toxicol. Sci.*, 2004, **79**, No. 2, P. 370–380.
 77. Gamble J.F., Hessel P.A., Nicolich M. Relationship between silicosis and lung function. // *Scand. J. Work Environ. Health*, 2004, **30**, No. 1, P. 5–20.
 78. Corsini E., Giani A., Lucchi L. et al. Resistance to acute silicosis in senescent rats: role of alveolar macrophages. // *Chem. Res. Toxicol.*, 2003, **16**, No. 12, P. 1520–1527.
 79. Reid M.B. Muscle fatigue: mechanisms and regulation. // In: “Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise”. – B.V., 2000, P. 599–630.
 80. Matuszczak Y., Farid M., Jones J. et al. N-Acetylcysteine inhibits muscle fatigue and glutathione oxidation during handgrip. // *Muscle and Nerve*, 2005, **32**, No. 5, P. 633–638, PMID: 16025522.
 81. Maliev V., Popov D., Jones J.A., Casey R.C. Mechanism of action for anti-radiation vaccine in reducing the Biol. impact of high-dose irradiation. // *Advances in Space Res.*, 2007, **40**, P. 586–590.
 82. Niki E. Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. // *Ann. New York Acad. of Sci.*, 1987, **498**, P. 186–199.
 83. Mak S., Egri Z., Tanna G. et al. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation. // *Amer. J. Physiol. Heart and Circulatory Physiol.*, 2002, **282**, No. 6, P. H2414–2421.
 84. Heys A.D., Dormandy T.L. Lipid peroxidation in iron-overloaded spleens. // *Clin. Sci. (London)*, 1981, **60**, No. 3, P. 295–301.
 85. Chen W.T., Lin Y.F., Yu F.C. et al. Effect of ascorbic acid administration in hemodialysis patients on *in vitro* oxidative stress parameters: influence of serum ferritin levels. // *Amer. J. Kidney Diseases*, 2003, **42**, No. 1, P. 158–166.
 86. Husain K., Sugendran K., Pant S.C. et al. Biochemical and pathological changes in response to hyperoxia and protection by antioxidants in rats. // *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 1992, **36**, No. 2, P. 97–100.
 87. O'Byrne D.J., Devaraj S., Grundy S.M., Jialal I. Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids alpha-tocopherol on markers of oxidative

- stress in healthy adults. // *Amer. J. Clinical Nutrition*, 2002, **76**, No. 6, P. 1367–1374.
88. *Kaplan et al.* Soy and Atherosclerosis in male monkeys. // *J. Nutr.*, 2005, **135**, P. 2852–2856.
 89. *Zigler J.S. et al.* Tempol-H inhibits opacification of lenses in organ culture. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2003, **35**, No. 10, P. 1194–1202.
 90. *Jiang Qin, Cong Cao, Changlin Zhou, et al.* Quercetin Attenuates UV- and H₂O₂-induced Decrease of Collagen Type I in Cultured Human Lens Epithelial Cells. // *J. Ocular Pharmacol, Therapeutics*, 2008, **24**, No. 2, P. 164–174.
 91. *Nieman D.C., Henson D.A., Gross S.J. et al.* Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. // *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 2007, **39**, No. 9, P. 1561–1569.
 92. *Gaziev A.I., Sologub G.R. et al.* Effect of vitamin-antioxidant micronutrients on the frequency of spontaneous and *in vitro* gamma-ray-induced micronuclei in lymphocytes of donors: the age factor. // *Carcinogenesis*, 1996, **17**, No. 3, P. 493–499.
 93. *Pu F., Mishima K., Irie K. et al.* Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. // *J. Pharmacol. Sci.*, 2007, **104**, No. 4, P. 329–334.
 94. *Wattel A., Kamel S., Mentaverri R. et al.* Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on *in vitro* osteoclastic bone resorption. // *Biochem. Pharmacol.*, 2003, **65**, No. 1, P. 35–42.
 95. *Yamaguchi M., Hamamoto R., Uchiyama S., Ishiyama K.* Effects of flavonoid on calcium content in femoral tissue culture and parathyroid hormone-stimulated osteoclastogenesis in bone marrow culture *in vitro*. // *Mol. Cell. Biochem.*, 2007, **303**, No. 1–2, P. 83–88.
 96. *Lupton J., Chapkin R.S.* Chemopreventive effects of Omega-3 fatty acids. // In “Cancer Chemoprevention: Vol I: Promising Chemoprevention Agents”. *Kellogg G.J., Hawk E.T., Sigman C.C.*, eds. – NJ: Humana Press, Totowa, 2004, P. 591–608.
 97. *Barter P., Ginsberg H.N.* Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. // *Amer. J. Cardiol.*, 2008, **102**, No. 8, P. 1040.
 98. *Das U.N.* Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. // *Lipids Health Dis.*, 2008, **7**, No. 37.
 99. *Arterburn L.M. et al.* A developmental safety study in rats using DHA- and ARA-rich single cell oils. // *Food. and Chem. Tox.*, 2008, **38**, P. 763–771.
 100. *Arterburn L.M. et al.* Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of DHA. // *J. Amer. Dietetic. Assn.*, 2008, **108**, P. 1204–1209.
 101. *Stanford M. and Jones J.A.* Space radiation concerns for a manned mission to mars. // *Acta Astronautica*, 1999, **45**, No. 1, P. 39–47.
 102. *Fugh-Berman A., Cott J.M.* Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents. // *Psychosomatic Med.*, 1999, **61**, P. 712–728.
 103. *Hibbeln J.R.* Fish Consumption and major depression. // *Lancet*, 1998, **351**, P. 1213.
 104. *Edwards R., Peet M., Shay J., Horrobin D.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in the red blood cell membranes of depressed patients. // *J. Affective Disorders*, 1998, **48**, P. 149–155.
 105. *Peet M., Horrobin D. et al.* A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002, **59**, P. 913–919.
 106. *Peet M. et al.* Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. // *Drugs*, 2005, **65**, No. 8, P. 1051–1059.
 107. *Nemets et al.* Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. // *Amer. J. Psychiatry*, 2002, **159**, No. 3, P. 477.
 108. *Su et al.* Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. // *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2003, **13**, No. 4, P. 267–271.
 109. *Stoll et al.* Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary controlled trial. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, **56**, No. 5, P. 507–512.
 110. *Shao C., Roberts K.N., Markesbery W.R. et al.* Oxidative stress in head trauma in aging. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2006, **41**, No. 1, P. 77–85.
 111. *Epperly M.W. et al.* Modulation of total body irradiation induced life shortening by systemic intravenous MnSOD-plasmid liposome gene therapy. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 4, P. 437–444.
 112. *Epperly M.W., Wang H., Jones J. et al.* Antioxidant-chemoprevention diet ameliorates late effects of total body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration. // *Radiat. Res.*, 2011.
 113. *Maliev V., Popov D., Casey R., Jones J.A.* Mechanisms of action for an anti-radiation vaccine in reducing the biological impact of high-dose and dose-rate low-LET radiation exposure. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2007, **47**, №. 3, С. 286–291.
 114. *Maliev V., Popov D.* Immuno-therapy of acute radiation syndromes: extracorporeal immuno-lympho-plasmosorption. // 38th Abstract F55-0007-10-1 Annual COSPAR Scientific Assembly.

Поступила: 05.12.2011

Принята к публикации: 28.02.2013

Н.Г. Власова**МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РЕКОНСТРУКЦИИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС****N.G. Vlasova****Methodological Approach to Individualized Dose Reconstruction of People Exposed Due to the Accident at the Chernobyl NPP**

РЕФЕРАТ

Цель: Выявить устойчивость относительной дозы внутреннего облучения индивидов и семей сельского социума и обосновать возможность использования этой закономерности для реконструкции индивидуализированных доз облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС.

Материал и методы: Материалом исследования явились данные о дозах внутреннего облучения, оцененных по результатам СИЧ-измерений содержания радиоактивного цезия в организме жителей населенного пункта Киров Наровлянского района Гомельской области за период 1990–1999 гг., содержащиеся в “Базе данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987–2008 гг.”, рег. свид. № 5870900637 от 20.05.2009.

Применены методы прикладной статистики: дисперсионный анализ, многомерный статистический анализ. Для подтверждения предположения об устойчивости относительной дозы внутреннего облучения по годам был использован ранговый критерий согласия. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни для сравнения выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Статистическую обработку материалов проводили с помощью пакета статистических программ “STATISTICA 6.0” и “MICROSOFT EXCEL 2010”.

Результаты: Проведенный анализ распределений дозы внутреннего облучения жителей населенного пункта Киров за 10-летний период подтвердил гипотезу о том, что доза каждого индивида и каждой семьи на кривой распределения дозы имеет свое определенное место, причем постоянное во времени, иначе говоря, у отдельных лиц, семей и ее членов относительные дозы одинаковы. Близкие к 1 значения коэффициента конкордации (0,889 и 0,851) подтверждают предположение об относительно стабильном ранге относительных доз внутреннего облучения обследуемых лиц и семей.

Методом однофакторного дисперсионного анализа были выделены весенне-летний сезон: март, апрель, май, июнь, июль; и осенне-зимний сезон: август, сентябрь, октябрь, ноябрь, декабрь, январь, февраль, для которых средние дозы внутреннего облучения значимо различаются. Устойчивость относительной дозы внутреннего облучения по годам как для отдельных жителей, так и семей для двух сезонных периодов сохраняется.

Выводы: Установленная закономерность может быть использована как методическая основа реконструкции индивидуализированных доз облучения конкретных лиц любого временного периода аварии, что имеет большое практическое значение для оценки доз облучения включенных в Белорусский государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС.

Ключевые слова: индивид, семья, внутреннее облучение, распределение дозы, устойчивость, сезонность

ABSTRACT

Purpose: To reveal the stability of relative internal dose in individuals and families of rural society and justify the use of this law for individualized dose reconstruction of people exposed in the result of the Chernobyl accident.

Materials and methods: The material of the study were the data on internal doses estimated according to the results of the WBC-measurements of cesium content in inhabitants of the Kirov settlement, Narovlya district, Gomel region, for the period between 1990 and 1999, been contained in “Database of the WBC-measurements in Belarusian residents for the period between 1987 and 2008”, registration certificate № 5870900637 from 20.05.2009.

The following methods of applied statistics have been used: analysis of variance, multivariate statistical analysis. To confirm the assumption about the stability of relative internal dose, the rank test of concordance has been used. The credibility of differences has been estimated according to the Mann–Whitney criteria in order to compare the samples, which do not submit to normal distribution shape. Statistical processing of the materials has been carried out with the use of statistical software package STATISTICA 6.0 and MICROSOFT EXCEL 2010.

Results: The conducted analysis of the internal dose distribution in residents of the Kirov settlement for a 10-year period has confirmed the hypothesis that the dose of each individual and each family has its certain place on the dose distribution curve, which is constant in time, in other words, the individuals, families and its members have the same relative doses. High values of concordance coefficient (0.889 and 0.851) confirm the assumption about a relatively stable rank of relative internal doses of the examined individuals and families.

The spring-summer season: March, April, May, June, July, and autumn-winter season: August, September, October, November, December, January, February, had been shared out according to the method of one-way ANOVA. The average internal doses for these seasons significantly differed. The stability of relative internal dose for individual residents and families had been also revealed for two seasons.

Conclusion: The established law can be used as methodological basis for individual dose reconstruction at any time period of the accident. It is of great practical importance for assessment of the individual dose included in the Belarusian State Register of people exposed in the result of the Chernobyl accident.

Key words: individual, family, internal dose distribution, stability, year seasons

Введение

Для выявления групп повышенного радиационного риска как среди ликвидаторов, так и лиц из населения, подвергнувшегося и продолжающего подвергаться радиационному воздействию, с целью последующего оказания адресной медицинской помощи необходимо корректно оценить индивидуальные дозы облучения, накопленные с момента аварии.

Существуют два подхода оценки накопленных доз: по прямым инструментальным измерениям и по радиоэкологическим моделям с учетом всех индивидуальных социально-зависимых факторов, оказывающих существенное влияние на формирование дозы [1–4]. Первый подход наиболее приемлем, но, к сожалению, данных об индивидуальных дозах облучения населения Беларуси, основанных на инструментальных измерениях, крайне мало.

Как показал анализ, существующие методики оценки накопленных и текущих доз облучения населения, проживающего на загрязненной территории, основанные на радиоэкологическом моделировании, сверхконсервативны: они дают лишь среднегрупповые дозы. Так, в методических указаниях [5–7], индивидуализация накопленной эффективной дозы облучения для конкретного человека осуществляется путем учета наиболее значимых факторов, учитывающих индивидуальные особенности формирования дозы: возраст, сроки и продолжительность пребывания в населенных пунктах (НП) зон радиоактивного загрязнения, профессия, тип жилья. При этом не учитывается косвенный, а именно человеческий фактор, связанный с восприятием радиационной опасности, который играет доминирующую роль в формировании дозы у индивида [1, 8].

Очевидно, следует учитывать параметры, наиболее полно характеризующие индивида в плане формирования присущей ему дозы облучения: пол, возраст, уровень образования, профессия, так или иначе определяющие восприятие фактора радиационной опасности.

Это можно сделать посредством опроса по специально разработанной анкете. Но сам опрос может ничего не дать: люди плохо помнят, что они делали более 20 лет назад, да еще часто говорят не всю правду о своем поведении – всю информацию нужно поверять по другим источникам, чаще всего официальным.

В то же время можно использовать сформированную в РНПЦ РМ и ЭЧ “Базу данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987–2008 гг.”, свид. № 58709000637 от 20.05.2009, которая содержит более 2 млн записей, а также накопленный опыт по изучению закономерностей формирования дозы облучения лиц, основанных на

результатах СИЧ-измерений содержания радиоизотопов цезия в организме человека.

Доза внутреннего облучения человека формируется за счет потребления загрязненных радионуклидами пищевых продуктов, причем уровень потребления их определяется его личностными характеристиками и социально-экономическим статусом. Человек в процессе своей практической деятельности активно способствует формированию дозы, и она является его свойством [1–3]. Распределение дозы в НП определяется личностными характеристиками каждого из жителей. Поскольку распределение дозы есть распределение людей по дозе, то, очевидно, каждый человек на кривой распределения дозы будет иметь свое определенное место, причем постоянное во времени. Другими словами, это определенное его место на кривой распределения определяется относительной дозой, т.е. соответствующими квантилями распределений дозы за каждый год, которые и будут оставаться практически неизменными во времени для этого лица.

Кроме того, каждый индивид – член семьи, в которой происходит непосредственное потребление продуктов питания. Этому предшествует формирование соответствующего психоэмоционального восприятия фактора радиационной опасности. И такой, казалось бы, прямой фактор формирования дозы, как потребление загрязненных продуктов, в том числе молока, грибов, дичи, определяется рядом косвенных факторов, связанных с социально-экономическими характеристиками семьи. Отсюда, каждая семья должна характеризоваться присущей ей дозой [4, 9]. Таким образом, распределение дозы в НП определяется еще и особенностями каждой семьи. Поэтому относительная доза для каждой семьи, аналогично таковой каждого индивида, на кривой распределения дозы должна иметь свое определенное место, постоянное во времени.

Действительно, анализируя распределения дозы внутреннего облучения сельских НП в динамике за 10-летний период, было замечено, что у отдельных лиц и членов семей, имеющих неоднократные измерения в течение как одного, так и ряда лет, относительные дозы одинаковы, иначе говоря, индивиду соответствует одно и то же значение определенного квантиля распределения дозы в НП.

Вероятно, это – не случайное совпадение, а закономерность, которая может иметь большое практическое значение, т.е. это может быть использована для реконструкции индивидуализированных доз облучения.

Материал и методы

Для проведения исследования был выбран населенный пункт в наиболее загрязненном Наровлянском районе Гомельской области – поселок Киров, расположенный практически в лесу. Как показали наши исследования, в формировании дозы внутреннего облучения большое значение играет “лесной” фактор, обусловленный потреблением ягод, грибов и дичи [1, 8, 9].

Были использованы данные по дозам внутреннего облучения, оцененным по результатам СИЧ-измерений содержания радионуклидов цезия в организме жителей населенного пункта Киров Наровлянского района за 10-летний период 1990–1999 гг. и 2006 г., содержащиеся в “Базе данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987–2008 гг.”. Для идентификации семей и установления их социально-демографических характеристик информация была получена из похозяйственной книги в сельсовете.

Применены методы прикладной статистики: дисперсионный анализ, многомерный статистический анализ. Для подтверждения предположения об устойчивости относительной дозы внутреннего облучения был использован ранговый критерий согласия. Статистическую обработку материалов проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Были проанализированы представительные выборки данных, сформированных по результатам СИЧ-измерений и доз внутреннего облучения за 10 лет по выбранному населенному пункту Киров. Среди них выявлены жители, имеющие одинаковые во времени относительные дозы в течение рассматриваемого временного периода. Доза каждого из них соответствует определенному значению квантиля распределения дозы за каждый год, что наглядно представлено на рис. 1.

Характеристики некоторых из них приведены в табл. 1.

Для подтверждения предположения об устойчивости относительной дозы внутреннего облучения был использован ранговый критерий [10].

Подготовка данных состояла из 2 этапов:

1. В связи с разреженным характером данных по годам, объединили относительные дозы в четыре временных периода: 1990–1991, 1992–1993, 1994–1996, 1997–1999 гг., в результате получили плотно заполненные столбцы.

2. Отбраковали (удалили) строки, в которых отсутствуют данные за какой-либо период в объеди-

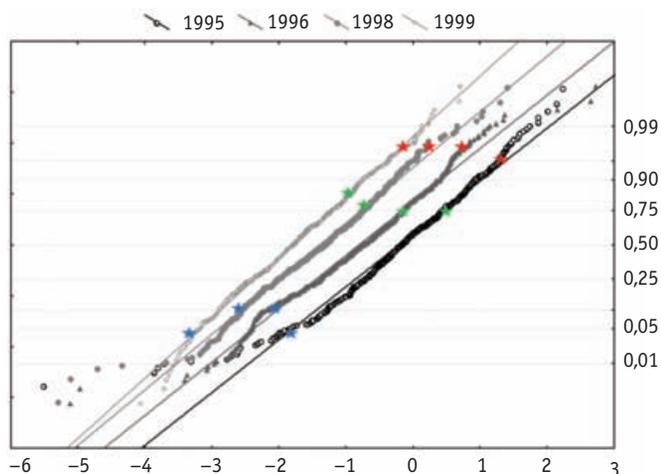


Рис. 1. Относительные дозы внутреннего облучения трех лиц ★★: каждому из них соответствуют близкие значения квантилей распределения дозы

ненных столбцах. В результате получили 4 столбца и 19 строк данных.

Вычислили ранг квантиля распределения дозы в столбце путем размещения квантилей по возрастанию (см. табл. 2). Статистический анализ проведен в Microsoft Excel 2010.

Коэффициент конкордации:

$$W_r = \frac{12 \cdot SQ}{k^2 \cdot N \cdot (N^2 - 1)}, \quad (1)$$

где k – количество столбцов, $k = 4$

N – количество строк, $N = 19$

SQ – сумма квадратов отклонений сумм рангов по строкам от среднерасчетной величины.

$$\text{Средний ранг} = \frac{k \cdot (N + 1)}{2} = 40, \quad (2)$$

В рассматриваемой таблице $W_r = 0,889$.

Величина x -показателя для F -теста

$$(k - 1) \cdot \frac{W_r}{(1 - W_r)} = 24,036, \quad (3)$$

примерно распределена по закону Фишера F с $(N - 1) \times (k - 1) - 2$ степенями свободы. $(N - 1) = 18$, $(N - 1) \times (k - 1) - 2 = 52$.

Уровень значимости для $x = 0,000$. Гипотеза о согласии не отвергается.

Сравнивая значение 24,036 со значением $F(18, 52)$ при заданном уровне значимости для гипотезы 0,01, следует отклонить гипотезу о независимости квантилей распределения дозы внутреннего облучения исходной таблицы. Близкое к 1 значение коэффициента конкордации 0,889 подтверждает предположение об относительно стабильном ранге относительных доз внутреннего облучения обследуемых лиц в выборках по годам.

Таблица 1

Устойчивость относительной дозы внутреннего облучения (соответствующие квантили распределения дозы внутреннего облучения) жителей НП Киров

Индивид	Пол	Год рожд	Профессия	Значение квантиля распределения дозы внутреннего облучения, %									
				1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Ю.Т.	Ж	1976	учащаяся		16		5		30			22	
Д.Л.	Ж	1957	медсестра				40	25	25	19		21	38
Р.Л.	М	1939	рабочий	90	92	98	89		93	82	96		78
П.И.	М	1909	пенсионер	93			98				99		
Н.Т.	Ж	1948	служащая	76		82		72			86		69
И.Г.	Ж	1977	учащаяся		20	7			32		24		
П.М.	Ж	1980	учащаяся	56		58	64	70		76		51	
Т.Х.	М	1938	лесник	88	90	96	89		96	82		90	98
З.Х.	Ж	1939	служащая	83		92			89		94	89	
М.Т.	М	1948	рабочий		94	88		87	92	80	96		85
А.Н.	М	1974	домохозяйка		35		41		25	23		22	
В.М.	М	1981	учащийся		15	21		8		19	21	12	
Т.М.	М	1983	учащаяся	16			13	5	6	3			6
И.К.	Ж	1964	служащая			51		48		56		61	49
С.С.	М	1962	водитель		61		68	85		87	93	89	90
Н.К.	М	1985	учащаяся	24		22	28		23			18	
В.К.	Ж	1986	учащаяся	12			21		18		13		15
И.Т.	Ж	1980	учащаяся			95		65		89		93	95
М.Т.	М	1982	учащийся		84		95		69		97		
Н.К.	М	1943	водитель	80		84		89				92	
К.Н.	М	1936	водитель	89			91		80		86		
М.Т.	М	1969	водитель			93	92				95		
К.В.	М	1927	пенсионер		91	94	89	92		84		97	88
Т.З.	Ж	1928	пенсионерка	91				97			96		
М.К.	М	1930	пенсионер	66		73		77		80			69

Таблица 2

Ранг квантилей распределения дозы внутреннего облучения индивидов

1990–1991	1992–1993	1994–1996	1997–1999
4	1	6	5
18	19	18	12
11	11	10	10
5	2	7	7
8	8	9	8
14	18	19	16
13	15	15	15
19	13	16	13
7	7	5	6
2	5	2	2
3	3	1	1
9	9	13	14
6	6	4	4
1	4	3	3
15	17	8	19
12	12	14	17
16	14	12	11
17	16	17	18
10	10	11	9

Следует отметить, что у лиц, распределившихся таким образом по квантилям распределения дозы, различаются не только дозы, но и индивидуально-личностные и социально-экономические характеристики.

Аналогично были выявлены семьи, члены которых имеют одинаковые во времени относительные дозы, т.е. доза каждого из них соответствует определенному значению квантиля распределения дозы за каждый год. Характеристики некоторых из них представлены в табл. 3.

Для подтверждения предположения об устойчивости относительной дозы внутреннего облучения семей (членов семьи) аналогично предыдущему был использован тот же ранговый критерий [10].

Подготовка данных состояла из 2 этапов:

1. В связи с разреженным характером данных по годам, объединили относительные дозы восьми последних семей таблицы в пять временных периодов: 1990–1991, 1992–1993, 1994–1995, 1996–1997, 1998–1999 гг., в результате получили плотно заполненные столбцы.
2. В результате получили 5 столбцов и 23 строки данных.

Вычислили ранг квантиля распределения дозы в столбце путем размещения квантилей по возрастанию (см. табл. 4).

Таблица 3

Устойчивость относительной дозы внутреннего облучения (соответствующие квантили распределения дозы внутреннего облучения) в семьях НП Киров

Семья	Пол	Год рожд.	Профессия	Значение квантиля распределения дозы внутреннего облучения, %									
				1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Б-вы	М	1949	водитель				92	92		71	68		90
	Ж	1955	учитель				97	92	70			92	98
	Ж	1977	служащий					84					90
	М	1981	учащийся				98		55		96	91	99
	М	1983	учащийся			87	99		66		99		
Ка-н	М	1930	лесник	99							99		
	Ж	1938	пенсионер	85		89	93					90	
Ат-ко	М	1949	водитель	21			43		56	9	46		31
	Ж	1965	рабочий		38		43		26	23		20	
	М	1981	учащийся		15		21	6		9	27	9	
	Ж	1983	учащаяся	17			25	5	2	1			12
Н.-ко	М	1956	водитель	38		23		36		39	19		42
	Ж	1959	служащий		35		25		35	28		26	
	М	1976	учащийся	31			28	26		9	27	19	31
	Ж	1979	учащаяся	35		27		17	13	15			27
Т-н	М	1981	учащийся	38		27	33		23	21			35
	М	1985	учащийся		35		29		28		32	28	
М-ко	М	1927	пенсионер		96		86	79			92		88
	Ж	1931	пенсионерка	84		85		91		89			90
П-ко	М	1953	водитель		44		28		29		36		39
	Ж	1955	рабочий	32		43			36	41	33	29	
	М	1981	учащийся		27		32	37		39		29	28
	Ж	1983	учащаяся	9	25		35	5	32		31	11	
Ко-о	М	1952	лесник	90		88			94		90		98
	Ж	1955	служащая	85	96		79	92	69	88	72	78	95
	М	1979	рабочий	97		91	89		79		93		96
Тр-к	М	1943	лесник	90			89	98		96	94		99
	Ж	1947	служащая		94	80	86		95	91	92		90
М-к	М	1938	рабочий	44		38	31	41		48		36	29
	Ж	1939	рабочая	40		26	28	49		40	34	37	32

Коэффициент конкордации равен 0,851.

Величина $22,872$ χ -показателя для F -теста, рассчитанная по формуле (3), распределена примерно по закону Фишера $F_c(N-1)(k-1)-2$ степенями свободы. $N-1=22$, $(N-1)(k-1)-2=86$.

Уровень значимости для $\chi=0,000$.

Гипотеза о согласии не отвергается.

Сравнивая значение $22,872$ со значением $F(22, 86)$ при заданном уровне значимости для гипотезы $0,01$, следует отклонить гипотезу о независимости квантилей распределения дозы внутреннего облучения исходной таблицы.

Значение коэффициента конкордации $0,851$ подтверждает предположение об относительно стабильном ранге относительных доз внутреннего облучения обследуемых семей в выборках по годам.

Методом однофакторного дисперсионного анализа были выделены 2 сезона: весна–лето: март, апрель, май, июнь, июль; осень–зима: август, сентябрь, октябрь, ноябрь, декабрь, январь, февраль (зимой сельские жители употребляют сухие грибы, заготовленные осенью), для которых средние дозы

Таблица 4

Ранг квантилей распределения дозы внутреннего облучения членов семей

1990–1991	1992–1993	1994–1995	1996–1997	1998–1999
4	15	16	15	11
12	14	6	6	4
1	1	2	3	1
2	3	1	1	3
13	2	12	8	16
9	4	10	7	6
6	6	7	4	5
8	5	3	2	7
11	10	5	5	14
10	9	8	10	8
22	20	18	21	18
17	19	20	18	19
15	8	9	11	15
7	16	11	12	10
5	11	13	14	9
3	13	4	9	2
20	21	21	19	22
18	17	17	17	17
23	23	19	22	21
19	22	23	23	23
21	18	22	20	20
16	12	14	16	12
14	7	15	13	13

внутреннего облучения значимо различаются по среднему значению [11]. Результаты представлены в табл. 5, 6 и на рис. 2–5. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни для сравнения выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения.

Таким образом, с учетом распределений дозы внутреннего облучения жителей НП Киров по двум выборкам, соответствующим двум сезонам, по каж-

дому году, для лиц и семей (и членов семей), имеющих соответствующие квантили распределения дозы (относительные дозы внутреннего облучения) по НП за год в целом (см. табл. 1, 3), были определены значения квантилей распределения дозы соответствующих сезонов каждого из годов. Устойчивость относительной дозы внутреннего облучения (соответствующие квантили распределения дозы внутреннего облучения) как для отдельных жителей, так и

Таблица 5

Параметры распределения дозы внутреннего облучения населения НП Киров

Год	Кол-во обследованных	Численность населения	16 %-ный квантиль	25 %-ный квантиль	Медиана	Среднее	75 %-ный квантиль	84 %-ный квантиль	СГО*
1990	47	1067	0,20	0,24	0,59	1,04	1,10	2,18	3,70
1991	36	719	0,07	0,11	0,29	0,98	1,06	2,28	7,79
1992	185	633	0,16	0,31	0,71	1,33	1,46	2,15	3,05
1993	355	527	0,44	0,62	1,24	2,21	2,62	3,60	2,90
1994	170	505	0,15	0,22	0,46	1,00	1,07	1,56	3,42
1995	318	517	0,13	0,20	0,41	0,79	0,94	1,40	3,45
1996	492	492	0,24	0,34	0,73	1,30	1,59	2,10	2,86
1997	334	444	0,15	0,25	0,62	1,43	1,98	2,83	4,54
1998	476	424	0,16	0,25	0,78	1,42	1,79	2,50	3,19
1999	302	423	0,21	0,28	0,54	0,91	1,04	1,42	2,61
2006	108	408	0,20	0,30	0,60	1,13	1,32	1,60	2,67

Примечание:

* СГО – стандартное геометрическое отклонение распределения величины: отношение 84 %-ного квантиля к 50 %-ному квантилю распределения или к медиане

Таблица 6

Сравнение параметров распределения дозы внутреннего облучения населения НП Киров по сезонам года

Год	Сезон	n	16 %-ный квантиль	25 %-ный квантиль	Медиана	Среднее	Стандартная ошибка	75 %-ный квантиль	84 %-ный квантиль	СГО	Уровень значимости p
1990	осень–зима	47	0,20	0,24	0,59	1,04	0,29	1,10	2,18	3,70	
1991	осень–зима	36	0,07	0,11	0,29	0,98	0,16	1,06	2,28	7,79	
1992	весна–лето	47	0,06	0,10	0,19	0,36	0,09	0,39	0,52	2,75	0,000
	осень–зима	138	0,46	0,35	0,88	1,66	0,19	1,90	2,43	2,75	
1993	весна–лето	234	0,44	0,62	1,10	1,78	0,14	1,97	3,38	3,08	0,001
	осень–зима	121	0,40	0,63	1,84	3,05	0,35	3,30	6,24	3,38	
1994	весна–лето	92	0,04	0,18	0,40	0,84	0,12	0,87	1,51	3,73	0,002
	осень–зима	78	0,21	0,29	0,51	1,19	0,28	1,27	1,64	3,24	
1995	весна–лето	243	0,12	0,19	0,37	0,72	0,05	0,90	1,37	3,72	0,01
	осень–зима	75	0,15	0,22	0,48	1,03	0,20	1,10	1,75	3,60	
1996	весна–лето	176	0,17	0,26	0,50	0,88	0,09	1,16	1,39	2,76	0,003
	осень–зима	316	0,28	0,43	0,86	1,53	0,11	1,82	2,66	3,07	
1997	весна–лето	162	0,11	0,15	0,32	0,65	0,08	0,67	0,97	3,06	0,000
	осень–зима	172	0,38	0,55	1,49	2,16	0,16	3,19	4,14	2,77	
1998	весна–лето	211	0,12	0,17	0,56	1,12	0,11	1,46	1,97	3,49	0,001
	осень–зима	265	0,20	0,36	0,91	1,66	0,14	2,10	2,94	3,23	
1999	весна–лето	212	0,21	0,27	0,53	0,85	0,07	1,00	1,37	2,90	0,005
	осень–зима	90	0,23	0,31	0,58	1,05	0,14	1,17	1,68	2,57	
2006	осень–зима	108	0,20	0,30	0,60	1,13	0,13	1,32	1,60	2,67	

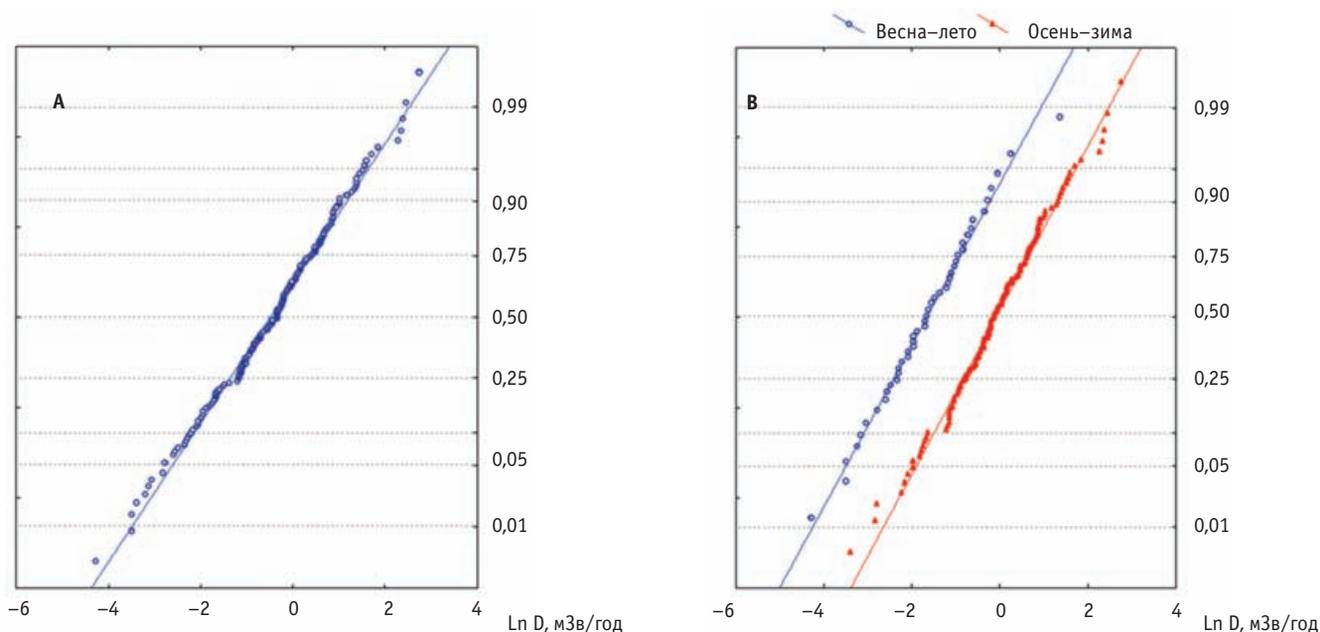


Рис. 2. Интегральное распределение дозы внутреннего облучения жителей НП Киров, 1992
А – весь НП; В – 2 сезона

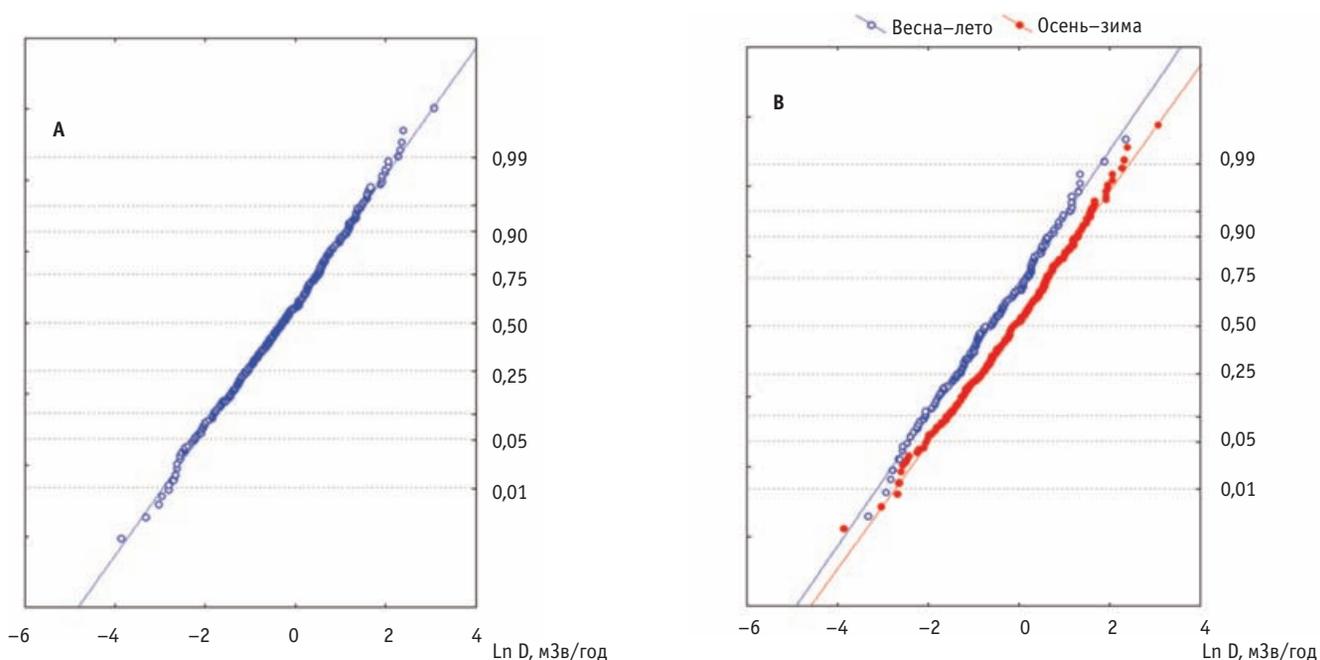


Рис. 3. Интегральное распределение дозы внутреннего облучения жителей НП Киров, 1996
А – весь НП; В – 2 сезона

семей (членов семей) НП Киров для двух сезонных периодов сохраняется.

Кроме того, как следует из работы [9], средний относительный размах доз в классах семей НП Киров, сгруппированных по совокупности фактор-признаков (см. табл. 7), в среднем составляет 22 %, причем в классах как малой, так и большой численности семей. Это свидетельствует об однородности пище-

вого поведения не только в рамках семьи, но и класса семей, что еще раз подтверждает тезис об определяющей роли семьи как социальной системы в формировании дозы [9].

В конечном счете, результаты настоящего исследования позволят с достаточно высокой степенью точности прогнозировать дозы облучения у отдельных лиц за любой календарный год (временной пе-

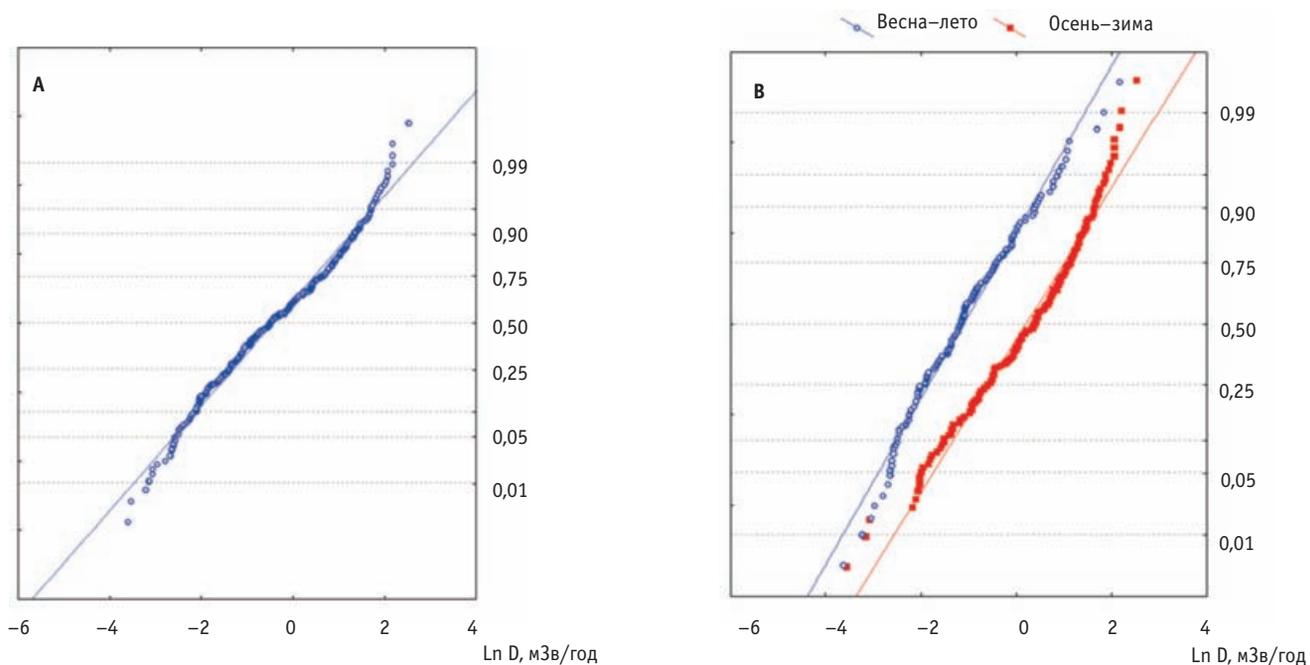


Рис. 4. Интегральное распределение дозы внутреннего облучения жителей НП Киров, 1997
 А – весь НП; В – 2 сезона

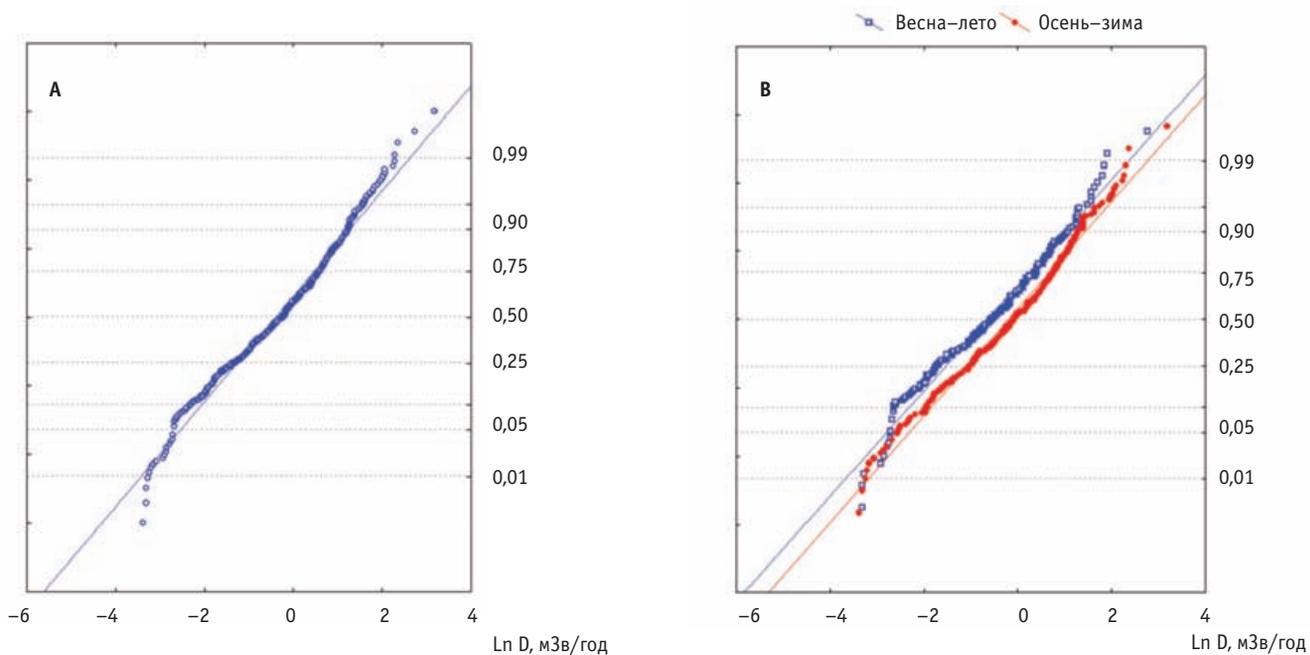


Рис. 5. Интегральное распределение дозы внутреннего облучения жителей НП Киров, 1998
 А – весь НП; В – 2 сезона

риод) по их относительным дозам за один или несколько любых лет, или по известным относительным дозам у членов их семей.

Для прогноза или реконструкции индивидуальной дозы у отдельных лиц необходима информация о параметрах распределения дозы в НП: например, среднего арифметического или медианы.

По наиболее представительным данным по дозам внутреннего облучения, рассчитанным по результатам СИЧ-измерений содержания радионуклидов цезия, по ряду НП были рассчитаны соотношения основных параметров (среднего, медианы, основных квантилей) распределения дозы внутреннего облучения, которые представлены в табл. 8.

Таблица 7

Характеристики и статистические параметры распределений коллективных и среднесемейных доз внутреннего облучения по классам семей в НП Киров

Число семей в классе	Семейный показатель						Глава семьи					Среднесемейная доза			Коллективная доза семьи			
	Число членов	Средний возраст	Образование	ПВГ*	Число детей	Контакт с лесом	Возраст	Образование	Профессия	Доля мужчин, %	Среднее	Медиана	СГО	Среднее	Медиана	СГО	Относит. размах, %	
											мЗв/год			чел* мЗв/год				
20	4,0	30,4	4,1	1,33	1,65	0,45	44,6	4,1	1,7	45	0,58	0,55	1,45	2,34	2,08	1,55	18	
31	2,0	53,9	4,8	1,42	0,07	0,55	55,7	4,8	2,1	74	0,70	0,75	1,28	1,41	1,52	1,29	22	
18	3,6	30,4	4,4	1,60	1,11	1,56	43,9	4,6	2,6	89	1,53	1,61	1,17	5,41	5,21	1,25	30	
31	2,0	57,2	5,3	1,55	0,03	1,61	59,9	5,3	2,4	74	2,54	2,42	1,47	5,08	4,84	1,53	26	
16	4,1	34,0	4,5	1,80	1,19	1,56	39,4	4,5	2,8	87	2,80	2,68	1,36	11,2	9,42	1,56	19	
10	1,9	62,2	5,8	1,60	—	2,80	59,9	5,7	2,2	90	6,73	6,71	1,15	12,8	13,0	1,15	18	
6	3,8	27,7	4,2	1,92	1,50	2,50	44,0	4,5	3,0	83	8,96	9,24	1,25	35,5	30,6	1,72	22	

Примечание:

Методом однофакторного дисперсионного анализа были выделены две профессионально-возрастные группы (ПВГ), для которых средние дозы внутреннего облучения значительно различаются. В состав ПВГ1 вошли служащие, домохозяйки, пенсионеры-женщины, инвалиды и дети; в ПВГ2 – механизаторы, водители, рабочие, лесники и пенсионеры-мужчины [2].

*Относительный показатель ПВГ семьи – среднее соответствующих значений фактора.

СГО – стандартное геометрическое отклонение распределения величины: отношение 84 %-ного квантиля к 50 %-ному квантилю распределения или к медиане

Таблица 8

Соотношения среднего, медианы и основных квантилей распределения дозы внутреннего облучения

Среднее /16%-ный квантиль	Среднее /25%-ный квантиль	Среднее /медиана	75%-ный квантиль / среднее	84%-ный квантиль / среднее	Медиана / 16%-ный квантиль	Медиана / 25%-ный квантиль	75%-ный квантиль / медиана	84%-ный квантиль / медиана (СГО)
6,7	4,2	1,7	1,2	1,7	3,3	2,2	2,2	3,2

Примечание:

СГО – стандартное геометрическое отклонение распределения величины: отношение 84 %-ного квантиля к 50 %-ному квантилю распределения или к медиане

Заключение

Подтверждена гипотеза об устойчивости относительной дозы внутреннего облучения индивидов и членов семей сельского социума.

Такой подход может быть использован как методологическая основа для реконструкции индивидуальных доз облучения конкретных лиц практически любого временного периода аварии, в том числе начального. Это особенно важно для наполнения индивидуализированными дозами Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, и ретроспективной оценки индивидуальных доз при проведении радиационно-эпидемиологических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Власова Н.Г.* Статистический анализ факторов, влияющих на формирование дозы облучения сельского населения, проживающего на территориях, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС.

– Обнинск: Автореферат дисс. канд. биол. наук, 1998, 24 с.

2. *Скрябин А.М.* Радиационная защита и социум. // В сб. “Актуальные проблемы дозиметрии”. Под ред. *А.А. Милютина, Е.Ф. Конопли.* – Минск: Триолета, 1997, С. 159–160.
3. *Скрябин А.М.* “Человеческий” фактор: дозы и защитные меры. // Экологическая антропология. Ежегодник. Минск, 1997. С. 51–55.
4. *Скрябин А.М., Власова Н.Г.* Распределение дозы у жителей сельского населенного пункта как функция структуры социума. // Экологическая антропология. Ежегодник. Минск, 1999. С. 71–75.
5. Реконструкция средней (индивидуализированной) накопленной эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Методические указания МУ 2.6.1.2004-05. (Дополнение 2 к МУ 2.6.1.579-96). Минздрав РФ, 2005.

6. Реконструкция средней накопленной в 1986–1995 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: методические указания МУ 2.6.1.579-96. Минздрав РФ, 1996.
7. Реконструкция средней накопленной в 1986–1995 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: методические указания МУ2.6.1.1114-02. (Дополнение №1 к МУ 2.6.1.579-96), Минздрав РФ, 1996.
8. *Skryabin A.M., Vlasova N.G.* Pathway analysis and dose distributions. JSP№5. // Final Report EUR 16541EN. Ed. by *P. Jacob, I. Likhtarev* – Luxemburg: Office for Official Publications of the European Commission, 1996, 130 pp.
9. *Власова Н.Г., Ставров В.В.* О роли семьи в формировании дозы внутреннего облучения жителей сельского социума. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, **50**, № 5, С. 22–28.
10. *Джонсон Н., Лион Ф.* Статистика и планирование эксперимента в технике и науке. – М.: Мир, 1980.
11. *Скрябин А.М., Власова Н.Г.* Метод оценки средней дозы внутреннего облучения жителей населенного пункта по результатам СИЧ-измерений при недостатке дозиметрической информации. // В сб. “Радиоактивность при ядерных взрывах и авариях”. – СПб.: Гидрометеоздат, 2000, С. 345.

Поступила: 04.10.2012

Принята к публикации: 03.04.2013

Н.В. Белозор, Т.В. Сегеда, В.П. Старенький, Н.А. Митряева
СФИНГОМИЕЛИНАЗА В МОНИТОРИНГЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ЛЕГКОГО (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)

N.V. Belozor, T.V. Segeda, V.P. Starenkiy, N.A. Mitryaeva
Sfingomyelinasa for Monitoring of Chemoradioterapy Effectiveness
in Cancer Treatment (clinical and experimental investigation)

РЕФЕРАТ

Цель: Экспериментально обосновать и изучить возможность использования Zn^{2+} -зависимой кислой сфингомиелиназы (КСМ-азы) в мониторинге эффективности химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Материал и методы: Изучены результаты лучевой терапии (ЛТ) двумя режимами ускоренного фракционирования с радиосенсибилизацией этопозидом 45 больных неоперабельным НМРЛ IIIA–IIIB стадии на фоне определения у них в сыворотке крови активности КСМ-азы в динамике лечения. Также изучена активность КСМ-азы, содержание церамида (ЦМ) и сфингомиелина (СФМ) в сыворотке крови 36 крыс с перевитой карциномой Герена при сочетанном действии фотонного излучения и этопозида. Облучение проводили двумя фракциями до суммарной дозы 10 Гр на линейном ускорителе Clinac 600 С.

Результаты: Установлено, что активность КСМ-азы в сыворотке крови больных НМРЛ после проведения химиолучевой терапии статистически достоверно увеличивается в 2,9 раза и сопровождается регрессией опухоли (более 50 %) в 73 % случаев. Показано, что в сыворотке крови крыс-опухоленосителей при сочетанном действии излучения и этопозида наблюдалось повышение активности КСМ-азы в 1,9 раза, увеличение содержания ЦМ – в 4,7 раза и снижение содержания СФМ – в 2,5 раза.

Выводы: Уровень активности КСМ-азы в динамике химиолучевой терапии на фоне определения регрессии опухоли может быть использован для мониторинга эффективности химиолучевого лечения НМРЛ. Обоснованием стали результаты экспериментальных исследований, которые позволяют предположить, что в индуцирование накопления проапоптотического липида ЦМ при сочетанном действии облучения и этопозида вовлечен механизм, связанный с активацией КСМ-азы. В этой связи очевидна возможность использования определения активности КСМ-азы в качестве серозного маркера церамидного пути апоптоза для оценки эффективности химиолучевой терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, Zn^{2+} -зависимая кислая сфингомиелиназа, церамид, апоптоз

ABSTRACT

Purpose: To substantiate experimentally and investigate the possibility to use Zn^{2+} -dependent acid sphingomyelinase (ASMase) in monitoring of efficacy of treatment for non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Material and methods: The results of radiation therapy (RT) with two modes of accelerated fractionation and radiosensitizing with Etoposide in 45 patient with inoperable IIIA-IIIIB NSCLC against a background of determining blood serum ASMase activity in the course of the treatment. ASMase activity, ceramide (CM) amount and sphingomyelin were investigated in the blood serum of rats with transplanted Guerin's carcinoma at combined action of high-energy photon (HEP) radiation and Etoposide. The irradiation was delivered in two fractions up to 10 Gy with linear accelerator Clinac 600 C.

Results: It was determined that blood serum ASMase activity in patients with NSCLC after chemoradiation treatment increased significantly in 2.9 times and was accompanied by the tumor regression (>50 %) in 73.3 % of cases. It was shown that increased activity of ASNase in 1.9 times, 4.7 time increase of and 2.5-time reduction of SPM were observed in the blood serum of the rat's carriers of the tumor at combined action of HEP radiation and Etoposide.

Conclusion: ASMase activity level in the course of chemoradiation therapy against a background of determining the tumor regression can be used for monitoring of efficacy of chemoradiation treatment for NSCLC. This was substantiated by the findings of clinical investigations which allowed to suggest that a mechanism associated with ASMase activation is involved in induction of accumulation of pro-apoptotic lipid CM at combined action of irradiation and Etoposide. Therefore, the possibility to use determining ASMase activity as a serous marker of apoptosis ceramide pathway to assess the efficacy of chemoradiation therapy is obvious.

Key words: nonsmall lung cancer, chemoradiotherapy, Zn^{2+} -dependent sphingomyelinase, ceramide, apoptosis

Введение

Проблема совершенствования противоопухолевого лечения НМРЛ является актуальной и социально значимой [1]. В настоящее время не вызывает сомнений эффективность сочетанных химиолучевых методов в лечении неоперабельного НМРЛ [2, 3]. Однако остаются нерешенными вопросы использования разных схем химиолучевой терапии для индивидуального подхода к лечению больных НМРЛ. Для контроля эффективности химиолучевой терапии НМРЛ существующих прогностических факторов недостаточно. В этой связи очевидна важность поиска новых маркеров мониторинга эффективности химиолучевого лечения НМРЛ с учетом современных взглядов на молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза и достижения радиационной онкологии.

Одной из основных причин радиорезистентности опухоли считается нарушение регуляции апоптоза. Многочисленными исследованиями показано, что критическим компонентом апоптотического сигналинга в облученных клетках является метаболит сфинголипидов — церамид. Именно с нарушением в злокачественных клетках обмена ЦМ связывают явление радиорезистентности [4, 5]. Показано, что облучение инициирует апоптоз путем активации гидролиза мембранного СФМ и вызывает накопление ЦМ. Ключевая роль в этом процессе принадлежит кислой сфингомиелиназе (КСМ-азе) [6].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности лучевой терапии НМРЛ считают использование радиосенсибилизаторов, действие которых направлено на активацию КСМ-азы и индукцию ЦМ. Однако недостаточно изученная активность КСМ-азы в сыворотке крови опухоленосителей при сочетанном воздействии разных источников ионизирующего излучения и химиопрепаратов ограничивает использование КСМ-азы в качестве маркера мониторинга эффективности лучевой терапии НМРЛ.

Целью работы явилось экспериментальное обоснование и изучение возможности использования КСМ-азы в мониторинге эффективности химиолучевого лечения НМРЛ.

Материал и методы

45 больным НМРЛ IIIA—IIIB стадии в возрасте 44—78 лет проведен радикальный курс дистанционной ЛТ на аппаратах Teratron Elit-80 и «Рокус-АМ».

Перед началом ЛТ больные имели общий функциональный статус по шкале Карновского от 60 до 80 % и ожидаемую продолжительность жизни более 12 недель. Были определены необходимые условия включения пациентов в исследование — морфологи-

чески подтвержденный НМРЛ, IIIA—IIIB стадия распространенности опухолевого процесса, общее состояние по шкале Карновского не менее 60 %, невозможность оперативного лечения вследствие местной распространенности опухолевого процесса, медицинских противопоказаний или в случае отказа от предложенной операции.

В исследование не включали пациентов с метастазами в надключичные лимфоузлы, с синдромом сдавливания верхней полой вены, с наличием полостей распада в опухоли или отдельных опухолевых очагов в другой ипсилатеральной доле, с тяжелым сопутствующим заболеванием в стадии декомпенсации.

Все пациенты получили ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования в сочетании с этопозидом. Лучевая терапия была проведена по методике дробления дневной дозы на две фракции с интервалом между фракциями 5—6 ч. У 24 пациентов (ускоренный режим облучения с эскалацией дозы) на I этапе РОД составила 1,2 Гр, на II этапе РОД увеличивали до 1,6 Гр. Лучевое лечение проведено расщепленным курсом (после 36 Гр запланирован недельный перерыв) до изоэффективной СОД 68—70 Гр. Методика включала еженедельные внутривенные введения этопозиды по 100 мг трижды на I этапе облучения (суммарно 300 мг). 21 больному раком легкого проведен режим ускоренного гиперфракционирования, при котором на I этапе РОД составила 1,6 Гр при двукратном облучении в день до СОД 32 Гр. На II этапе, после недельного перерыва, радиотерапия продолжалась с РОД 1,2 Гр до изоэффективной СОД 68—70 Гр. В качестве радиосенсибилизатора еженедельно в/в вводился этопозид по 100 мг (суммарно 300 мг) на II этапе лечения.

Выбор объема облучения проводили на основе анализа компьютерных томограмм и разметочных рентгеновских снимков органов грудной клетки. Расчет дозиметрического плана облучения (3D) проводили на компьютерной системе планирования лучевой терапии PLAN W 2000.

Средний возраст больных составил 62,5 года. Среди обследованных больных НМРЛ больше было мужчин — 44 (97,8 %). У всех пациентов диагноз НМРЛ был морфологически верифицирован. Преимущественно преобладал плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки (68,8 %), аденокарцинома диагностирована значительно реже (26,7 %), крупноклеточный рак выявлен лишь у 2 пациентов (4,4 %).

У всех больных диагностирован местно-распространенный процесс IIIA—IIIB стадии. Степень распространенности опухолевого процесса оценивалась по системе TNM (7-е издание, 2010 г.). Для оценки активности КСМ-азы забор крови у больных НМРЛ

производили до лучевого лечения и через неделю после его окончания, у всех обследуемых больных было получено информированное согласие.

Экспериментальные исследования провели на 36 крысах линии Вистар массой 160–180 г с подкожно перевитой карциномой Герена (Guerin's carcinoma). Животные содержались в стационарных условиях вивария и исследования проводили согласно принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1985). Эксперимент начинался на 10–12-е сутки после перевивки опухоли, когда ее размеры достигали 1,5–2,0 см. Крыс подвергали локальному облучению в зоне роста опухоли на линейном ускорителе Clinac 600 С (высокоэнергетическое фотонное излучение) двумя фракциями по 5 Гр, с интервалом между сеансами 24 ч, поглощенная доза на зону роста опухоли составляла 10 Гр. Максимальная энергия фотонов 6 МэВ, мощность дозы 4 Гр/мин, размер поля 5 × 5, глубина 1 см. Расчетное количество мониторных единиц для облучения опухоли Герена в дозе 5 Гр составило 515. Химиопрепарат этопозид «Тева» вводили внутривентриально за 24 ч до первого сеанса облучения в дозе 8 мг/кг массы. Животных декапитировали после использования диэтилового эфирного наркоза спустя 24 ч после последнего сеанса облучения или введения химиопрепарата.

В качестве субстрата для определения активности фермента СФМ использовали [холин-метил-¹⁴С] СФМ с удельной радиоактивностью 1924 МБк/ммоль (PerkinElmer, USA). В состав инкубационной смеси входили: 0,1 мМ ацетатный буфер (рН 5,0) с добавлением 1 мМ ЭДТА, 1 % тритон Х-100, 0,1 мМ ZnCl₂, 2 мМ [холин-метил-¹⁴С] СФМ, эндогенный СФМ бычьего мозга и 0,1 мл сыворотки крови. Смесь инкубировали 3 ч при температуре 37 °С. Реакцию останавливали добавлением охлажденной смеси хлороформ–метанол (1: 2, v/v). [Холин-метил-¹⁴С] СФМ и [холин-метил-¹⁴С] фосфорилхолин экстрагировали путем многократной последовательной экстракции суспензии хлороформом, метанолом и водой. Активность КСМ-азы в сыворотке крови оценивалась по интенсивности перехода метки в виде [холин-метил-¹⁴С] фосфорилхолина в хлороформенную фазу, используемую для хроматографического разделения липидов и определения радиоактивности [¹⁴С] фосфорилхолина. Удельная радиоактивность рассчитывалась в импульсах в минуту на 1 мг белка. Радиоактивность образцов измеряли с помощью счетчика БЕТА-1 («Медприбор», Киев). Содержание белка в сыворотке крови определяли по методу Лоури [7]. Экстракция липидов в сыворотке крови проводилась по методу Фолча [8].

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи статистических программ для ПК Statistica, version 5 при использовании непараметрических методов для малых выборок и критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты лучевого лечения больных НМРЛ III стадии оценивали по степени регрессии опухолей на основе данных рентгенологических исследований и КТ грудной клетки через 3 мес. после завершения лучевой терапии. Эффективность ЛТ при ускоренных режимах гиперфракционирования представлена на рис. 1.



Рис. 1. Частота регрессии опухоли после химиолучевой терапии

В ходе исследования установлено, что позитивный эффект (полная и частичная регрессия) отмечен у 33 больных (73,3 %). При этом высокая частота положительного эффекта сопровождалась выживаемостью в течение года 66,7 % больных.

Проведенный анализ динамики активности фермента в процессе лучевой терапии с этопозидом отражен в табл. 1.

Таблица 1

Активность КСМ-азы в сыворотке крови больных НМРЛ в процессе химиолучевой терапии с этопозидом при режимах ускоренного фракционирования, мкмоль/мг

Подгруппа	Время обследования	Среднее	Медиана	min	max
I n = 24	До лечения	253 ± 11	240,50	99	399
	После лечения	747 ± 66*	857,78	101	1344
II n = 21	До лечения	243 ± 18	237,19	81	397
	После лечения	706 ± 78*	748,99	100	1400

Примечание:

n – количество больных;

* – различия до и после лечения статистически достоверны, p < 0,05 (критерий Вилкоксона).

Активность фермента выражена в мкмоль гидролизованного ¹⁴С-сфингомиелина на 1 мг белка крови за 3 ч инкубации

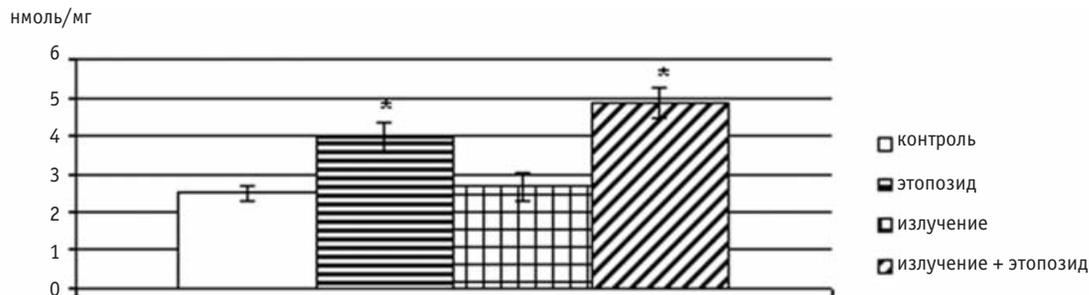


Рис. 2. Активность Zn^{2+} -зависимой кислой сфингомиелазы в сыворотке крови крыс-опухоленосителей при действии высокоэнергетического фотонного излучения, этопозида и их сочетанного действия, нмоль/мг белка

Примечание:

n – в каждой группе 9 животных;

* – достоверно относительно контрольной группы, $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

Активность фермента выражена в нмолях гидролизованного ^{14}C -сфингомиелина на 1 мг белка крови за 3 ч инкубации

В ходе исследования установлено, что увеличение активности КСМ-азы при ускоренных режимах фракционирования с модификацией этопозидом сопровождается позитивными клиническими показателями, а именно регрессией опухолевого процесса. Соотношение степени регрессии опухоли и динамики изменения активности фермента представлено в табл. 2.

У 73,3 % больных местно-распространенным НМРЛ в сыворотке крови выявлено достоверное повышение активности КСМ-азы после химиолучевой терапии с этопозидом ($K = \text{КСМ-аза}_2 / \text{КСМ-аза}_1$ составляет 3,3), уровень регрессии опухолевого процесса превысил 50 %, что свидетельствует об эффективности химиолучевого лечения больных НМРЛ. Отсутствие значимой динамики активности КСМ-азы ($K = \text{КСМ-аза}_2 / \text{КСМ-аза}_1$ равен 1,6) на фоне регрессии опухоли менее 50 % является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о недостаточной эффективности проводимой терапии. Таким образом, уровень активности КСМ-азы в динамике химиолучевого лечения с этопозидом на фоне определения степени регрессии опухоли может быть ис-

пользован для мониторинга эффективности химиолучевой терапии больных НМРЛ.

Для обоснования возможности использования КСМ-азы в качестве серозного маркера для оценки эффективности химиолучевой терапии с этопозидом были проведены экспериментальные исследования сфингомиелинового цикла (определение активности КСМ-азы, содержания ЦМ и СФМ) в сыворотке крови крыс-опухоленосителей при сочетанном действии ВЭФ излучения и этопозида.

Введение подопытным животным этопозида или его комбинирование с облучением сопровождалось повышением активности КСМ-азы в 1,7 раза и 1,9 раза соответственно по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Известно, что под действием облучения содержание ЦМ может увеличиваться путем превращения СФМ в ЦМ при активации фермента СМ-азы [9]. Исходя из этого было изучено содержание ЦМ и СФМ в сыворотке крови подопытных крыс при сочетании облучения и этопозида. Как видно из представленных в табл. 3 данных, при введении этопозида содержание ЦМ увеличивается в три раза по сравнению с контро-

Таблица 2

Соотношение степени регрессии опухоли и активности КСМ-азы в динамике химиолучевого лечения

Степень регрессии, %	n	До лечения КСМ-аза ₁ , мкмоль/мг	После лечения КСМ-аза ₂ , мкмоль/мг	K
> 50	33	272 ± 15	887 ± 42*	3,3
< 50	12	177 ± 25	289 ± 57	1,6

Примечание:

K – соотношение активности КСМ-аза₂/КСМ-аза₁;

n – количество больных;

* – различия до и после лечения статистически достоверны,

$p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Активность фермента выражена в мкмоль гидролизованного ^{14}C -сфингомиелина на 1 мг белка крови за 3 ч инкубации

Таблица 3

Влияние облучения и этопозида и их сочетанного действия на содержание сфинголипидов в сыворотке крови крыс-опухоленосителей, нмоль/мг белка

Группа животных	n	Церамид	Сфингомиелин
Контроль	9	6,1 ± 0,4	12,9 ± 0,6
Этопозид	9	18,0 ± 1,3*	6,9 ± 0,4*
Облучение	9	9,0 ± 0,5	9,1 ± 0,6
Облучение + этопозид	9	28,9 ± 1,6*	5,2 ± 0,6*

Примечание:

* – достоверно относительно контрольной группы, $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни)

лем. При этом содержание СФМ снижается в 1,9 раза. При сочетанном действии ионизирующего излучения и этопозиды уровень ЦМ увеличивался в 4,7 раза, а СФМ снижался в 2,5 раза, т. е. выражена активация накопления проапоптотического ЦМ.

Увеличение активности КСМ-азы ведет к накоплению проапоптотического липида ЦМ в крови, что, в свою очередь, может индуцировать апоптоз клеток микроваскулярного эндотелия опухоли [7] и непосредственно способствовать ее регрессии. Этот путь может рассматриваться в качестве нового механизма активации радиационно-индуцированного апоптоза опухоли.

Исходя из полученных результатов экспериментальных исследований сфингомиелинового цикла (определения активности КСМ-азы, содержания ЦМ и СФМ) при сочетанном действии излучения и этопозиды и учитывая современную точку зрения на молекулярные и биологические аспекты канцерогенеза, радиорезистентности опухоли, очевидной становится возможность использования активности КСМ-азы в качестве серозного маркера керамидного пути апоптоза для оценки эффективности химиолучевой терапии с этопозидом НМРЛ.

Выводы

1. Активность СМ-азы в сыворотке крови больных НМРЛ после проведения химиолучевой терапии ускоренными режимами фракционирования с этопозидом статистически достоверно увеличивается в 2,9 раза и сопровождается регрессией опухолевого процесса (более 50 %) в 73,3 % случаев.

2. Динамика уровня экспрессии КСМ-азы в сыворотке крови коррелирует с клиническими результатами и может применяться для прогноза и контроля эффективности химиолучевого лечения больных НМРЛ. Стойкое повышение активности фермента в крови в процессе лечения ($K = \text{КСМ-аза}_2 / \text{КСМ-аза}_1$, не меньше 2,0) на фоне роста регрессии свыше 50 % свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Отсутствие значимой динамики или снижение активности КСМ-азы ($K = \text{КСМ-аза}_2 / \text{КСМ-аза}_1$, меньше 2,0), на фоне регрессии опухоли менее 50 % свидетельствует о резистентности опухоли к проводимой терапии.

3. По данным исследования активности КСМ-азы, содержания ЦМ и СФМ в сыворотке крови крыс-опухоленосителей показано, что сочетанное действие облучения и этопозиды ведет к усилению секреции и повышению активности КСМ-азы и накоплению проапоптотического агента ЦМ в липопротеидах сыворотки крови, что, в свою очередь, может индуцировать апоптоз клеток микроваскулярного эндотелия опухоли и способствовать ее регрессии. В этой связи очевидна возможность использования определения активности КСМ-азы в качестве серозного маркера керамидного пути апоптоза для оценки эффективности химиолучевой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак легкого. Под редакцией П. Лоригана. — М.: Рид Элсивер, 2009, 195 с.
2. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С. и соавт. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы. // Радиология — практика, № 3, 2008, С. 16–20.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000, 600 с.
4. Modrak D.E., Gold D.V., Goldenberg D.M. Shingolipid targets in cancer therapy. // Mol. Cancer Ther., 2006, 5, P. 200–208.
5. Reynolds C.P., Maurer B.J., Kolesnik R.N. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy. // Cancer Lett., 2004, 206, P. 169–180.
6. Smith E.L., Schuchman E.H. The unexpected role of acid sphingomyelinase in cell death and the pathophysiology of common diseases. // The FASEB J., 2008, 22, P. 3419–3431.
7. Практическая химия белка. Под ред. А. Дабре. — М.: Мир, 1989, С. 293–295.
8. Folch J., Lees M., Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues. // J. Biol. Chem., 1957, 226, P. 497–509.
9. Sawada M., Nakashima S., Kiyono T. et al. Acid sphingomyelinase activation requires caspase-8 but not p53 nor reactive oxygen species during fas-induced apoptosis in human glioma cells. // Exp. Cell. Res., 2002, 273, P. 157–168.

Поступила: 14.12.2012

Принята к публикации: 03.04.2013

Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, В.В. Саушкин, С.В. Попов
СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА АРИТМОГЕННОЙ
ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ
ЭКСТРАСИСТОЛ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Yu. B. Lishmanov, K.V. Zavadovskiy, V.V. Saushkin, S.V. Popov

Scintigraphic Semiotics of Arrhythmogenic Cardiac Dysfunction in Children and Teenagers with Ventricular Extrasystoles

РЕФЕРАТ

Цель: Охарактеризовать радионуклидную семиотику аритмогенной дисфункции у детей и подростков с желудочковой экстрасистолией.

Материал и методы: Было обследовано 79 детей и подростков (средний возраст $12,9 \pm 3,2$ лет). Критерием включения в исследование была желудочковая экстрасистолия, зарегистрированная при помощи поверхностной ЭКГ в 12 отведениях и/или при проведении суточного мониторирования по Холтеру. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование с последующей радиочастотной аблацией зон аритмогенной активности было выполнено 24 больным. В выборку не включались пациенты с подтвержденными органическими заболеваниями миокарда, предсердными формами аритмий и первичными электрическими заболеваниями сердца. В группу сравнения вошли 15 пациентов сходного пола и возраста, с исключенными нарушениями ритма сердца.

Всем пациентам выполняли радионуклидную равновесную томовентрикулографию с эритроцитами, меченными *in vivo* ^{99m}Tc -пирофосфатом. Сцинтиграфические исследования были выполнены на томографической двудетекторной гамма-камере Forte (Philips). Вычислялись показатели информативности: чувствительность; специфичность; диагностическая точность; положительное и отрицательное предсказательное значение. В качестве референсного метода использовали внутрисердечное электрофизиологическое исследование сердца.

Результаты: У детей и подростков, страдающих желудочковой экстрасистолией, имеет место механическая гетерогенность миокарда, проявляющаяся наличием зон асинхронного сокращения. Наиболее частой локализацией зон асинхронного сокращения миокарда в этом возрасте является правый желудочек. Томографически наличие эктопии в выходных отделах правого желудочка ассоциируется с диссинхронией его передней стенки, а экстрасистолия, источником которой является левый синус Вальсальвы, приводит к появлению асинхронного сокращения межжелудочковой перегородки. В группе детей и подростков с желудочковой экстрасистолией, по отношению к пациентам группы сравнения, имеет место умеренная дилатация камер и сниженная сократительная функция сердца, при этом указанный феномен наиболее выражен при эктопии из левого синуса Вальсальвы.

Ключевые слова: правый желудочек, левый желудочек, радионуклидная равновесная вентрикулография, диссинхрония, аритмогенная дисфункция, желудочковая экстрасистолия

ABSTRACT

Purpose: To develop the radionuclide semiotics of arrhythmogenic heart dysfunction in children and teenagers with ventricular extrasystoles.

Material and methods: The study included 79 children and teenagers (mean age 12.9 ± 3.2 years) with ventricular extra systoles. Intracardiac electrophysiological study followed by radio frequency ablation foci of arrhythmogenic activity was carried out 24 patients. The comparison group included 15 patients of similar age and sex, with the exclusion of cardiac arrhythmias. All patients underwent gated blood pool SPECT. We have calculated the sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive and negative predictive value. As a reference method we used intracardiac electrophysiological study of the heart.

Results: In all patients with ventricular extra systoles we observed the areas of asynchronous contraction – the sign of myocardium mechanical heterogeneity. The most common site of these areas is the right ventricle. When the source of arrhythmia located in the right ventricular outflow tract – preliminary contraction areas are located in the anterior wall of the right ventricle. And when source of arrhythmia located in the left sinus of Valsalva, the asynchrony appears in the interventricular septum. In the group of children and teenagers with ventricular arrhythmia observed a moderate dilatation of the chambers and reduced contractile function of the heart, while this phenomenon is most pronounced for ectopic from the left sinus of Valsalva.

Conclusion: The existence of a zones of asynchronous contraction on the phase-polarity maps in children with ventricular arrhythmia can be considered pathognomonic symptom of the existence of scintigraphic ectopia.

Key words: right ventricle, left ventricle, quantitative blood pool SPECT, dyssynchrony, ventricular extrasystoles

Введение

Наиболее часто встречающейся формой некоронарогенных желудочковых нарушений ритма сердца в популяции детей и подростков является экстрасистолия, которая встречается у 5 % здоровых лиц молодого возраста, влияет на качество жизни и может явиться причиной внезапной сердечной смерти [1]. Диагностика указанной формы аритмий осуществляется при помощи ЭКГ в 12 отведениях или холтеровского мониторирования, а точная локализация эктопии — посредством внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) [2].

Известно также, что нарушение процессов возбуждения при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) может служить причиной развития аритмогенной дисфункции сердца, которая характеризуется изменением его конфигурации, нарушением контрактильности и/или потерей синхронности сокращений кардиомиоцитов (т.е. диссинхронией) [3, 4]. Собственно выраженностью аритмогенной дисфункции сердца и определяется гемодинамическая значимость ЖЭ. Кроме того, имеются данные, что выраженность аритмогенной дисфункции после радиочастотной абляции (РЧА) позволяет более корректно оценивать результаты последней [5].

Есть основания считать, что оптимальным способом динамического исследования внутрисердечной гемодинамики является радионуклидная томографию (РТВГ) — методика, позволяющая неинвазивно в трехмерном режиме оценивать глобальную и локальную сократимость желудочков, а также выраженность внутри- и межжелудочковой диссинхронии [6]. Вместе с тем, скintiграфическая семиотика отдельных форм нарушений ритма сердца у детей определена не в полной мере.

Материал и методы

В исследование включены дети и подростки ($n = 79$) в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12,9 \pm 3,2$ лет), прошедшие полное клинико-инструментальное обследование и лечение в отделениях детской кардиологии и отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии СО РАМН. Критерием включения в исследование была желудочковая экстрасистолия (редкая или частая), зарегистрированная при помощи поверхностной ЭКГ в 12 отведениях и/или при проведении суточного мониторирования по Холтеру. 24 больным было выполнено внутрисердечное электрофизиологическое исследование с последующей радиочастотной абляцией зон аритмогенной активности. В выборку не включались пациенты с подтвержденными органическими заболеваниями миокарда, предсердными формами арит-

мий и первичными электрическими заболеваниями сердца.

В группу сравнения ($n = 15$) вошли лица сходного пола и возраста ($12,9 \pm 3,3$), которые находились на обследовании в отделении детской кардиологии с подозрением на нарушение ритма сердца, у которых в результате полного клинико-инструментального обследования данный диагноз был исключен.

До и после процедуры ЭФИ и РЧА всем пациентам выполняли радионуклидную равновесную томографию с эритроцитами, меченными *in vivo* [7]. Для этого выполняли внутривенное введение стерильного раствора ^{99m}Tc -пирофосфата («Пирфотех» Диамед, Россия). Через 10–15 минут выполняли внутривенную инъекцию 1–1,5 мл ^{99m}Tc -натрия пертехнетата активностью 13–15 МБк/кг. Сбор данных начинали спустя 5–10 мин, при этом детекторы гамма-камеры устанавливали в положение 90° по отношению друг к другу, поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме с углом смещения $2,8^\circ$ по нециркулярной орбите — с максимальным приближением детекторов к поверхности тела пациента. Запись скintiграфической информации выполняли в матрицу 64×64 пиксела в 64 проекциях с экспозицией 45 секунд на кадр. Синхронизацию записи сокращения сердца с ЭКГ осуществляли с учетом коррекции аритмии в фиксированном режиме. Представительный сердечный цикл был разделен на 16 временных отрезков.

Обработка томограмм включала формирование аксиальных срезов исследуемой области (по серии нативных изображений) и последующую реконструкцию сечений сердца по короткой оси при помощи программы AutoSPECT+ ver: 3.5 (фильтр Butterworth).

Все скintiграфические исследования были выполнены на томографической двудетекторной гамма-камере Forte (Philips) с использованием параллельных высокопропускающих коллиматоров (RembrandtTM) и настройкой окна дифференциального дискриминатора на фотопик 140 ± 10 % кэВ. Эффективная доза облучения составила 1,16 мЗв.

Анализ полученной информации проводили при помощи специализированной программы Quantitative Blood Pool SPECT (QBS) 2.0. Данный программный пакет позволяет производить вычисление конечно-систолического (КСО), конечно-диастолического (КДО) и ударного (УО) объемов, а также фракции выброса (ФВ) [8]. Для обоих желудочков строили производные кривые, по которым рассчитывали максимальные скорости изгнания (МСИ, КДО/с) и наполнения (МСН, КДО/с), среднее время наполнения за 1/3 диастолы (СВН/3, КДО/с), время максимума наполнения (ВМН, мс). Кроме того, проводили фазовый анализ вентрикулограммы (по Фурье) и вы-

числяли показатели внутри- и межжелудочковой диссинхронии.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы MYSTAT 12 Version (SYSTAT Software, Inc, 2007). Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова), в связи с чем достоверность межгрупповых различий мы оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни, внутригрупповые – по Вилкоксоу. Показатели информативности вычисляли по следующим формулам:

чувствительность = $ИП/(ИП+ЛО)$;

специфичность = $ИО/(ЛП+ИО)$;

диагностическая точность =

$(ИП+ИО)/(ИП+ИО+ЛП+ЛО)$;

ППЗ = $ИП/(ИП+ЛП)$; ОПЗ = $ИО/(ИО+ЛО)$;

где ИП – истинноположительное значение, ИО – истинноотрицательное, ЛП – ложноположительное, ЛО – ложноотрицательное, ППЗ – положительное предсказательное значение, ОПЗ – отрицательное предсказательное значение. В качестве референсного метода использовали внутрисердечное ЭФИ сердца, признанное «золотым стандартом» для выявления зон эктопической активности [9].

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, наличие ЖЭ у детей и подростков сочеталось с достоверно более высокими, чем в группе сравнения, цифрами конечно-диастолического индекса (КДИ) обоих желудочков, конечно-систолического индекса (КСИ) правого желудочка (ПЖ) и умеренно сниженными значениями максимальной скорости изгнания (МСИ) левого и правого желудочков. Полученные результаты согласуются с данными Верченко Е.Г. с соавт. [10], которые установили, что у детей, страдающих желудочковой тахикардией, наблюдается дилатация полости и гемодинамически значимая диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

Наиболее вероятной причиной указанных нарушений следует считать тот факт, что сами по себе экстрасистолические сокращения являются неполноценными с точки зрения адекватной гемодинамики [11].

В качестве иного объяснения сниженной сократимости миокарда желудочков у пациентов с ЖЭ, можно предположить наличие зон асинхронного сокращения миокарда (АСМ). Как показано в табл. 1, число выявленных локальных зон АСМ в желудочках сердца пациентов основной выборки достоверно превышало аналогичный показатель у детей группы сравнения. Кроме того, правожелудочковая диссинхрония имела отрицательную корреляционную взаи-

Таблица 1

Сравнительный анализ состояния гемодинамики и сократимости желудочков сердца у пациентов группы контроля и больных с желудочковой экстрасистолией

Показатель	Группы сравнения (n = 12)	Пациенты с ЖНРС (n = 79)	p	
Количество зон АСМ	0,8 \pm 0,42	2,0 \pm 1,1	0,000086	
Левый желудочек	КДО ЛЖ (мл)	123,2 \pm 26,5	124,13 \pm 35,01	0,53
	КСО ЛЖ (мл)	50,9 \pm 13,2	51,20 \pm 20,46	0,50
	УО ЛЖ (мл)	72,3 \pm 15,6	72,98 \pm 19,83	0,84
	КДИ ЛЖ (мл/м ²)	75,5 \pm 8,7	85,68 \pm 14,34	0,04
	КСИ ЛЖ (мл/м ²)	27,7 \pm 8,2	36,14 \pm 11,30	0,12
	УИ ЛЖ (мл/м ²)	47,8 \pm 5,4	49,62 \pm 9,75	0,58
	ФВ ЛЖ (%)	58,8 \pm 4,7	59,53 \pm 8,55	0,30
	МСИ ЛЖ (КДО/с)	-3,3 \pm 0,5	-2,73 \pm 0,78	0,02
	МСН ЛЖ (КДО/с)	2,9 \pm 0,8	2,68 \pm 1,09	0,27
	ССН/3 ЛЖ (КДО/с)	2,1 \pm 0,6	1,75 \pm 0,73	0,10
ВМН ЛЖ (мс)	120,6 \pm 19,1	146,55 \pm 44,35	0,04	
Правый желудочек	КДО ПЖ (мл)	150,6 \pm 34,8	162,63 \pm 41,09	0,10
	КСО ПЖ (мл)	85,4 \pm 21,4	94,08 \pm 27,2	0,10
	УО ПЖ (мл)	65,1 \pm 15,2	68,75 \pm 20,97	0,59
	КДИ ПЖ (мл/м ²)	94,7 \pm 10,5	108,70 \pm 19,89	0,01
	КСИ ПЖ (мл/м ²)	51,0 \pm 4,5	63,24 \pm 16,29	0,0006
	УИ ПЖ (мл/м ²)	43,7 \pm 9,5	45,55 \pm 9,78	0,17
	ФВ ПЖ (%)	43,6 \pm 3,5	42,35 \pm 7,75	0,44
	МСИ ПЖ (КДО/с)	-2,5 \pm 0,4	-2,03 \pm 0,85	0,06
	МСН ПЖ (КДО/с)	1,9 \pm 0,3	1,80 \pm 0,88	0,34
	ССН/3 ПЖ (КДО/с)	1,3 \pm 0,2	1,05 \pm 0,56	0,08
ВМН ПЖ (мс)	135,6 \pm 37,5	151,45 \pm 45,31	0,18	
МЖД (мс)	15,6 \pm 19,4	24,15 \pm 28,51	0,61	
ВЖД ЛЖ (мс)	35,2 \pm 8,1	39,60 \pm 15,51	0,71	
ВЖД ПЖ (мс)	69,2 \pm 20,3	64,46 \pm 24,31	0,26	

Примечание:

АСМ – асинхронное сокращение миокарда; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; ССН/3 – скорость наполнения за 1/3 диастолы; ВМН – время максимума наполнения; КДИ – конечно диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; УИ – ударный индекс; МЖД – межжелудочковая диссинхрония; ВЖД – внутривентрикулярная диссинхрония

мосвязь со значениями ударного индекса, фракции выброса, максимальных скоростей наполнения и изгнания (табл. 2). Фракция выброса (ФВ) ПЖ уменьшалась и по мере возрастания выраженности межжелудочковой диссинхронии (табл. 2). Левожелудочковая диссинхрония корреляционной связи с показателями гемодинамики не имела. Причиной ухудшения гемодинамики при диссинхронии является изменение нормальной последовательности и скорости сокращения различных отделов миокарда желудочков сердца [10].

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь внутри- и межжелудочковой диссинхронии с показателями гемодинамики

Показатель	ВЖД ПЖ		ВЖД ЛЖ		МЖД			
	R	p	R	p	R	p		
Левый желудочек	КДО ЛЖ (мл)	-0,08	0,78	-0,14	0,52	-0,33	0,12	
	КСО ЛЖ (мл)	-0,09	0,75	0,06	0,78	-0,18	0,39	
	УО ЛЖ (мл)	0,01	0,97	-0,28	0,18	-0,39	0,06	
	КДИ ЛЖ (мл/м ²)	0,16	0,59	-0,30	0,15	-0,03	0,90	
	КСИ ЛЖ (мл/м ²)	0,13	0,66	0,01	0,97	-0,34	0,10	
	УИ ЛЖ (мл/м ²)	0,33	0,14	0,10	0,64	-0,26	0,22	
	ФВ ЛЖ (%)	0,08	0,72	-0,18	0,40	-0,39	0,004	
	МСИ ЛЖ (КДО/с)	-0,49	0,08	-0,19	0,38	-0,20	0,34	
	МСН ЛЖ (КДО/с)	-0,20	0,50	0,01	0,95	0,00	0,99	
	ССН/3 ЛЖ (КДО/с)	0,27	0,37	-0,05	0,83	0,11	0,64	
	ВМН ЛЖ (мс)	0,34	0,26	0,00	1,00	0,13	0,57	
	Правый желудочек	КДО ПЖ (мл)	-0,65	0,02	0,27	0,23	-0,15	0,51
		КСО ПЖ (мл)	-0,15	0,63	0,24	0,28	-0,12	0,61
		УО ПЖ (мл)	-0,05	0,87	0,38	0,08	0,16	0,47
КДИ ПЖ (мл/м ²)		-0,06	0,84	0,27	0,22	0,02	0,91	
КСИ ПЖ (мл/м ²)		-0,15	0,62	-0,14	0,55	0,03	0,90	
УИ ПЖ (мл/м ²)		-0,39	0,007	0,13	0,49	0,01	0,96	
ФВ ПЖ (%)		-0,47	0,006	0,20	0,28	0,05	0,79	
МСИ ПЖ (КДО/с)		-0,45	0,004	-0,11	0,55	-0,03	0,88	
МСН ПЖ (КДО/с)		0,4	0,005	0,10	0,58	-0,03	0,85	
ССН/3 ПЖ (КДО/с)		0,54	0,01	0,21	0,27	0,22	0,22	
ВМН ПЖ (мс)	-0,04	0,88	-0,15	0,41	-0,23	0,22		

Примечание:

МЖД – межжелудочковая диссинхрония; ВЖД – внутрижелудочковая диссинхрония; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; ССН/3 – скорость наполнения за 1/3 диастолы; ВМН – время максимума наполнения; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; УИ – ударный индекс

В процессе дальнейших исследований нами была выявлена зависимость между локализацией эктопического очага (по данным ЭФИ) и расположением зон АСМ на фазовой полярной карте (по данным РТВГ). Так, при локализации эктопии в выходных отделах ПЖ зоны АСМ в 100 % случаев были выявлены в его передней стенке, а эктопия в левом синусе Вальсальвы в 67 % случаев сопровождалась появлением зон АСМ в области межжелудочковой перегородки. Такая закономерность обусловлена, вероятнее всего, анатомической близостью зон АСМ или к очагу эктопической активности, или к элементам проводящей системы сердца, участвующим в формировании волны патологического возбуждения [12]. В связи с этим мы полагаем, что наличие у пациентов с ЖЭ зон АСМ можно считать скинтиграфическим

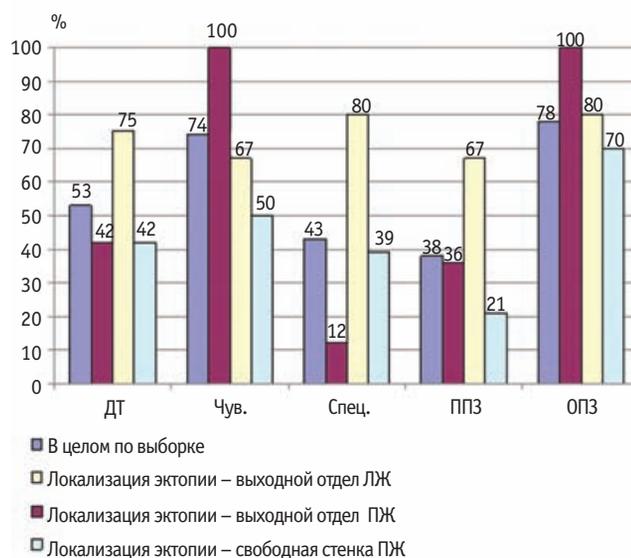


Рис. 1. Показатели информативности скинтиграфического симптома обнаружения зон асинхронного сокращения в определении локализации источника аритмогенной активности

проявлением существования очага эктопической активности у пациентов с ЖЭ.

Как показано на рис. 1, наличие зоны АСМ в передней стенке ПЖ является, в целом по выборке, высокочувствительным, но малоспецифичным признаком эктопии в выходных отделах ПЖ. При этом отсутствие диссинхронии в передней стенке ПЖ обладает 100 %-ой отрицательной предсказательной значимостью. Иными словами, отсутствие выявленных при РТВГ зон АСМ в передней стенке ПЖ является достаточно убедительным аргументом в пользу того, что в данной области и при выполнении ЭФИ не будет обнаружено эктопического очага.

Выявление зон АСМ в межжелудочковой перегородке, как правило, сочетается с локализацией эктопии в левом синусе Вальсальвы (рис. 1). По сравнению со скинтиграфической визуализацией областей диссинхронии в выходных отделах ПЖ, метод РТВГ в таких случаях обладает меньшей чувствительностью (67 %) и ОПЗ (80 %), но большим значением специфичности (80 %) и ППЗ (67 %) в определении указанного совпадения. Отсюда следует, что наличие зон АСМ в выходных отделах ЛЖ в 67 % случаев совпадает с электрофизиологическими признаками эктопии в этой зоне и является достаточно информативным скинтиграфическим критерием желудочковой экстрасистолии.

Из рис. 1 следует также, что при локализации диссинхронии в свободной стенке ПЖ показатели чувствительности, специфичности и ППЗ метода РТВГ оказываются низкими, однако показатель ОПЗ имеет достаточно высокое значение. Таким образом,

выявление зон АСМ в свободной стенке ПЖ не может, по нашему мнению, использоваться в качестве сцинтиграфического признака, указывающего на присутствие очага эктопической активности в этом отделе миокарда. Тем не менее, отсутствие зон АСМ в свободной стенке ПЖ при выполнении РТВГ позволяет без проведения ЭФИ исключить эктопию указанной топографии.

В современной литературе мы не встретили работ, посвященных сравнению выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики при различных локализациях источника аритмии. Для решения данного вопроса мы разделили пациентов, прошедших внутрисердечное ЭФИ, на две подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты ($n = 8$; 33 %), у которых зона аритмогенной активности локализовалась в выходных отделах правого желудочка; во вторую – пациенты ($n = 10$, 42 %) с эктопией из левого синуса Вальсальвы.

Как следует из табл. 3, у пациентов с источником аритмии в выходных отделах ПЖ конечно-систолический и конечно-диастолический индексы последнего были достоверно выше, чем в группе сравнения. Со стороны фракции выброса, скоростных показателей изгнания и наполнения обоих желудочков, а также объемных показателей левого желудочка, достоверных межгрупповых различий выявлено не было. При сравнении показателей сократимости сердца у детей из группы сравнения и пациентов с источником аритмогенной активности в левом синусе Вальсальвы было установлено, что УО и ФВ левого желудочка у последних более низкие, а КСИ левого и правого желудочков достоверно повышены. При локализации эктопического очага в выходных отделах левого желудочка наблюдалась тенденция к снижению его ФВ. У пациентов с источником эктопической активности в выходном отделе правого желудочка показатели сократительной функции сердца статистически значимо не отличались от таковых в группе сравнения.

Таким образом, диссинхрония межжелудочковой перегородки оказывает более выраженное негативное воздействие на сократимость сердца, чем нарушения фазовых характеристик контрактильности выходных отделов ПЖ.

В современной литературе представлено достаточно данных о значимости межжелудочковой перегородки для сердечной гемодинамики [13] и негативных последствиях нарушения ее кинеза [14], в то время как выходной тракт правого желудочка, по мнению ряда авторов [15], практически не вносит вклада в сокращение данной камеры сердца.

Резюмируя сказанное, следует отметить, что у детей и подростков, страдающих желудочковой экстрасистолией, имеет место механическая гетероген-

Таблица 3

Сравнительный анализ состояния гемодинамики и сократимости желудочков сердца у пациентов с различной локализацией зон эктопии

Показатель	Выходной отдел ПЖ ($n = 8$)	Выходной отдел ЛЖ ($n = 10$)	Контроль ($n = 12$)	p	p	
	1	2	3	1–3	2–3	
Левый желудочек	КДО ЛЖ (мл)	111,2±36,2	97,3±17,3	123,2±26,5	0,49	0,06
	КСО ЛЖ (мл)	46,6±17,8	46,2±9,5	50,9±13,2	0,54	0,57
	УО ЛЖ (мл)	65±18,5	65±10,9	72,3±15,6	0,58	0,03
	КДИ ЛЖ (мл/м ²)	86,9±19,3	82,9±13,6	75,5±8,7	0,21	0,17
	КСИ ЛЖ (мл/м ²)	36,4±14,3	37,7±9,6	27,7±8,2	0,21	0,02
	УИ ЛЖ (мл/м ²)	50,6±10,9	45,2±6,9	47,8±5,4	0,53	0,19
	ФВ ЛЖ (%)	58,8±4,1	52,7±4,8	58,8±4,7	0,8	0,06
	МСИ ЛЖ (КДО/с)	-2,9±0,4	-2,8±0,4	-3,3±0,5	0,21	0,08
	МСН ЛЖ (КДО/с)	3,3±0,8	2,8±0,4	2,9±0,8	0,48	0,75
	ССН/3 ЛЖ (КДО/с)	2,3±0,5	1,9±0,3	2,1±0,6	0,54	0,81
	ВМН ЛЖ (мс)		108,7±11,9	120,6±19,1		0,1
Правый желудочек	КДО ПЖ (мл)	157,2±45	137±9,3	150,6±34,8	0,90	0,32
	КСО ПЖ (мл)	91,4±28,5	79,3±9,9	85,4±21,4	0,71	0,52
	УО ПЖ (мл)	65,8±17,2	57,3±6,9	65,1±15,2	1	0,35
	КДИ ПЖ (мл/м ²)	117,7±25,6	103,6±17,5	94,7±10,5	0,01	0,19
	КСИ ПЖ (мл/м ²)	68,6±19,9	59,9±11,3	51,0±4,5	0,003	0,02
	УИ ПЖ (мл/м ²)	49,2±7,6	43,8±11,6	43,7±9,5	0,13	0,65
	ФВ ПЖ (%)	41,8±3,3	42±5,4	43,6±3,5	0,49	0,66
	МСИ ПЖ (КДО/с)	-2,6±0,4	-2,4±0,6	-2,5±0,4	0,44	0,44
	МСН ПЖ (КДО/с)	1,8±1,3	2,1±0,5	1,9±0,3	0,53	0,75
	ССН/3 ПЖ (КДО/с)	1,3±1	1,3±0,6	1,3±0,2	0,87	0,64
	ВМН ПЖ (мс)	138±58,8	138,2±63,5	135,6±37,5	0,53	0,53
МЖД (мс)	30,6±22,4	18,6±21,9	15,6±19,4	0,32	0,56	
ВЖД ЛЖ (мс)	35,9±20	35,4±8,9	35,2±8,1	0,82	0,93	
ВЖД ПЖ (мс)	69,9±7,1	58,9±20,6	69,2±20,3	0,74	0,32	

Примечание:

ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; ССН/3 – скорость наполнения за 1/3 диастолы; ВМН – время максимума наполнения; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; УИ – ударный индекс. МЖД – межжелудочковая диссинхрония; ВЖД – внутривентрикулярная диссинхрония

ность миокарда, проявляющаяся наличием зон асинхронного сокращения. Наиболее частой локализацией зон АСМ в этом возрасте является правый желудочек. Топографически наличие эктопии в выходных отделах правого желудочка ассоциируется с диссинхронией его передней стенки, а экстрасистолия, источником которой является левый синус Вальсаль-

вы, приводит к появлению асинхронного сокращения межжелудочковой перегородки. В группе детей и подростков с желудочковой экстрасистолией, по отношению к пациентам группы сравнения, имеет место умеренная дилатация камер и сниженная сократительная функция сердца, при этом указанный феномен наиболее выражен при эктопии из левого синуса Вальсальвы.

Выводы

У детей с желудочковой экстрасистолией без органического или первичного электрического заболевания миокарда наличие зон асинхронного сокращения миокарда на фазовых полярных картах можно считать патогномоничным сцинтиграфическим симптомом существования эктопии.

Наличие зон асинхронного сокращения миокарда в передней стенке правого желудочка является высокочувствительным (100 %), но малоспецифичным (12 %) сцинтиграфическим признаком существования эктопии в этих отделах. Однако отсутствие диссинхронии в указанной области обладает высокой отрицательной предсказательной значимостью в отношении наличия там очага эктопической активности.

Локализация зон асинхронного сокращения в межжелудочковой перегородке является высокоинформативным сцинтиграфическим критерием эктопической активности в левом синусе Вальсальвы.

Очаг эктопии в левом синусе Вальсальвы оказывает более выраженное негативное воздействие на сократимость сердца, чем аномальный электрогенез в выходном тракте правого желудочка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости. – СПб.: Фолиант, 2004, 672 с.
2. Мандел В.Дж. Аритмии сердца: Механизмы, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1996, 1456 с.
3. Mariano-Goulart D., Déchaux L., Rouzet F. et al. Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT // J. Nucl. Med., 2007, **48**, No. 9, P. 1426–1423.
4. Weismüller P., Clausen M., Weller R. et al. Non-invasive three-dimensional localisation of arrhythmogenic foci in Wolff-Parkinson-White syndrome and in ventricular tachycardia by radionuclide ventriculography: phase analysis of double-angulated integrated single photon emission computed tomography (SPECT). // Brit. Heart J., 1993, **69**, No. 3, P. 201–210.
5. Chevalier P., Bontemps L., Fatemi M. et al. Gated blood-pool SPECT evaluation of changes after radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. // J. Amer. Coll. Cardiol., 1999, **34**, No. 6, P. 1839–1846.
6. Kjaer A., Lebech A.M., Hesse B. et al. Right-sided cardiac function in healthy volunteers measured by first-pass radionuclide ventriculography and gated blood-pool SPECT: comparison with cine MRI. // Clin. Physiol. Funct. Imaging., 2005, **25**, No. 6, P. 344–349.
7. Сошин Л.Д., Кузьмин В.П., Бирюков А.П. и соавт. Равновесная радионуклидная вентрикулография. // В сб.: «Стандартизированные методики радиоизотопной диагностики». – Обнинск, 1987, С. 240–242.
8. Daou D., Van Kriekinge S.D., Coaguila C. et al. Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT. // J. Nucl. Cardiol., 2004, **11**, No. 3, P. 242–244.
9. Josephson M.E. Clinical cardiac electrophysiology: Technique and interpretation. 2-nd edition. 1993 Lea and Febiger. // Chapter 12: Recurrent ventricular tachycardia. P. 417–616
10. Верченко Е.Г. Роль диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в развитии сердечной недостаточности и аритмогенной кардиомиопатии при тахикардиях у детей. // Вестник аритмологии, 2003, **32**, С. 62–69.
11. Cohn K., Kryda W. The influence of ectopic beats and tachyarrhythmias on stroke volume and cardiac output. // J. Electrocardiol., 1981, **14**, No. 3, P. 207–218.
12. Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Снегур Р.Ю., Лабарткава Е.З. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий. // Вестник аритмологии, 2006, № 46, С. 5–11.
13. Buckberg G.D.; RESTORE Group. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. // Eur. J. Cardiothoracic Surg., 2006, **29**, Suppl. 1, P. 272–278.
14. Галанина Н.А., Фомина И.Г., Георгадзе З.О. и соавт. Роль межжелудочковой перегородки в патогенезе развития хронической сердечной недостаточности. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, № 7, С. 56–61.
15. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. // Circulation, 2008, **117**, No. 11, P. 1436–1448.

Поступила: 28.02.2013

Принята к публикации: 27.02.2013

В.В. Калашников¹, Е.П. Павлов¹, И.И. Самойленко², В.Н. Корсунский¹
**ВОЗМОЖНОСТЬ СОКРАЩЕНИЯ СРОКА ИСПЫТАНИЙ НА
СТЕРИЛЬНОСТЬ ОБЛУЧАЕМОЙ ПРОДУКЦИИ МЕДИЦИНСКОГО
НАЗНАЧЕНИЯ**

V.V. Kalashnikov¹, E. P. Pavlov¹, I. I. Samoilenko², V.N. Korsunsky¹
**Individualization of the Sterility Test Duration for Some Irradiated Medical
Products**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности сокращения сроков испытания медицинской продукции на стерильность после радиационной стерилизации.

Материал и методы: Использовали методы исследований, установленные действующими нормативными документами.

Результаты: В случаях нестерильности продукции визуальный рост культур отмечается, как правило, в течение первых трех суток инкубации. Контроль роста микроколоний позволяет снизить срок обнаружения роста культур на 1–2 суток. После стерилизационной обработки у выживших микроорганизмов отмечено отсроченное начало роста; динамика пролиферативной фазы существенно не изменяется.

Заключение: Полученные данные подтверждают возможность сокращения срока испытания на стерильность для определенных видов медицинской продукции до семи дней.

Ключевые слова: радиационная стерилизация, продукция медицинского назначения, контроль стерильности, время инкубации культур

ABSTRACT

Purpose: To study the possibility of shortening the test for sterility of medical products.

Material and methods: We used the methods of research, established the current regulatory documents.

Results: In cases of non-sterility of products visual culture growth was observed, usually within the first 3 days of incubation. Control the growth of microcolonies reduced crop growth period of discovery for 1–2 days. After the radiation sterilization process in the surviving microorganisms observed delayed start of growth, the dynamics of the proliferative phase did not change significantly.

Conclusion: These data confirm the possibility reducing the period sterility test for some types of medical products to 7 days.

Key words: radiation sterilization, medical products, sterility control, sterility test duration

Введение

В 70-х годах в Институте биофизики МЗ СССР и на заводе «Медрадиопрепарат» проводили разработку ростостимулирующих добавок и усовершенствование методик обнаружения роста культур, которые позволили сократить сроки испытаний ряда радиофармацевтических препаратов на стерильность до 24–48 ч [1]. Однако разработанные процедуры значительно усложняют проведение контроля стерильности и не лишены других недостатков.

В настоящее время имеет место достаточно продолжительное – до 14 дней – испытание на стерильность продукции медицинского назначения [2–6]. Особенно длительное, если приходится проводить повторный посев из-за пророста первичного посева, что чаще всего происходит, когда получаются ложные результаты первичного посева при повторной контаминации образцов во время проведения испытаний [6]. Продолжительность испытаний нежелательна для производства, особенно в случаях ограниченного срока годности продукции, когда продукция

производится в герметичной упаковке, которая сама является питательной средой и поддерживает рост микроорганизмов.

Цель работы – оценка возможности сокращения сроков испытания медицинской продукции на стерильность.

Материал и методы

Тесты на стерильность проводили для: радиофармацевтических препаратов с инициальной концентрацией до 10^2 КОЕ/мл, облученных в дозе 7 кГр; систем службы крови (системы взятия и переливания крови и кровезаменителей, контейнеры) с инициальной контаминацией – $(2–4) \times 10^2$ КОЕ и бинтов медицинских марлевых с инициальной концентрацией не более 1 КОЕ/см², облученных в дозе 15 кГр.

Испытания на стерильность проводили установленными методами [2–6]. Посев на питательные среды производили погружением образцов в среду либо инокуляцией смывов с изделий или растворов препаратов. Стандартными питательными средами были

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: radtehmed@yandex.ru

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia, E-mail: radtehmed@yandex.ru

² Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

тиогликолевая среда и среда Сабуро (производства МНИИВС им. И.И. Мечникова). Рост культур оценивали ежедневно на протяжении 1–21 суток визуально и путем обнаружения микроколоний. В [2–5] партия изделий признается стерильной, если среди образцов первичного и вторичного посевов на 14 сутки инкубации определяется не больше одного нестерильного изделия.

Кинетику отмирания популяций микроорганизмов в условиях радиационной стерилизации изучали, используя одноразовые шприцы 2А «Луер» (всего 100 штук), контаминированные культурами *Bac. pumilis E601*.

Смывы с изделий засеивали на жидкую тиогликолевую среду. Для подсчета числа клеток ежедневно в течение пяти суток из жидкой среды производили высевы на плотную тиогликолевую среду.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований стерильности партий изделий приведены в таблице. Результаты проверки на стерильность были очень хорошими для партий изделий (системы взятия и переливания крови и кровезаменителей, контейнеры), для которых установлена инициальная контаминация до 1000 КОЕ/изделие. Это изделия, индивидуальная упаковка которых, как правило, проводится в контролируемых условиях. Из результатов проверки стерильности этих изделий можно сделать вывод, что сама микробиологическая лаборатория достаточно чистая. Поэтому нестерильность других изделий более вероятно связывать с их собственной нестерильностью, а не с контаминацией во время тестирования.

Результаты проверки стерильности: из 48 простерилизованных партий радиофармацевтических препаратов отбракованы четыре партии; из 36 партий марлевых бинтов отбракованы две партии. Поскольку полученный результат нельзя объяснить вторичной контаминацией изделий в чистой лаборатории и нарушением процедуры облучения, то следует признать [6], что инициальная контаминация этих изде-

лий настолько велика, что отпущенной дозы недостаточно для обеспечения установленной надежности стерилизации. Если поверхность бинтов размером 5 мЧ14 см составляет 10^4 см², а концентрация на бинте микроорганизмов, способных образовывать колонии, доходит до 1 КОЕ/см², то инициальная контаминация бинтов размером 5 мЧ14 см может достигать 10^4 КОЕ.

Как следует из результатов, приведенных в таблице, в случаях нестерильности испытуемых изделий визуальный рост посевов отмечается в первые семь дней инкубации культур. На последующих сроках наблюдения (до 21 дня) результаты испытаний не изменились. Для чистой микробиологической лаборатории этого и следовало ожидать [6], поскольку при наличии подтверждения облучения, пророст посевов объясняется вторичной контаминацией изделий. Если привлекать для теста на стерильность чистую микробиологическую лабораторию, то время инкубации при тесте на стерильность можно уменьшить до семи дней, как это сделано при стерилизации оксидом этилена [5].

Из таблицы также видно, что контроль образования микроколоний позволяет идентифицировать рост культур на 1–2 дня раньше. Однако рост микроколоний регистрируется на 2–3-и сутки. Таким образом, после стерилизационной обработки у выживших микроорганизмов отмечается увеличение лаг-фазы роста культур в пределах двух суток. Удлинение лаг-фазы при проведении радиационной стерилизации было уже отмечено в [7]. Однако это удлинение больше, чем можно было ожидать из работы [8], в которой установлено, что репарация радиационных повреждений (разрывов ДНК) у бактерий происходит в течение 30–100 мин после облучения.

Экспоненциальная фаза роста у выживших микроорганизмов составляет около суток и характеризуется обычной динамикой для соответствующих видов микроорганизмов [9]. Для того, чтобы повысить надежность теста на стерильность, производимого в течение семи дней, следует решение о росте культур прини-

Таблица

Результаты контроля стерильности продукции медицинского назначения и роста популяции при инкубации культур

№	Продукция	Общее число партий	Число нестерильных партий	Обнаружение роста	Число нестерильных партий по времени инкубации культур											
					Время инкубации (дни)											
					1	2	3	4	5	6	7	14	21			
1	Радиофармацевтические препараты	48	4	макроколоний	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
				микроколоний	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Шприцы инъекционные одноразовые	60	0	макроколоний	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				микроколоний	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Системы службы крови	48	0	макроколоний	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				микроколоний	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.	Бинты медицинские марлевые	36	2	макроколоний	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				микроколоний	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

мать на основании контроля роста микроколоний.

Кинетику отмирания популяций микроорганизмов в условиях радиационной стерилизации изучали на культуре *Bac. pumilis E601*. Для определения кинетики отмирания необлученной культуры ее помещали в жидкую тиогликолевую среду в концентрации примерно 10 КОЕ/мл. Из жидкой среды ежедневно производили высевы на плотную тиогликолевую среду для подсчета числа клеток. Результаты подсчета (КОЕ/мл) приведены на рисунке. За сутки (пролиферативная фаза) численность популяции в жидкой тиогликолевой среде увеличивалась практически до предельных значений 10^9 КОЕ/мл. В последующие дни популяция микроорганизмов медленно начала уменьшаться (фаза отмирания популяции). Для определения кинетики отмирания облученной культуры с контаминацией 10^7 – 10^8 КОЕ помещали в шприц. Шприц облучали в дозе 15 кГр. Смывы с изделий засевали на жидкую тиогликолевую среду. Из жидкой среды ежедневно производили высевы на плотную тиогликолевую среду для подсчета числа клеток. Результаты подсчета (КОЕ/мл) приведены на рисунке. Лаг-фаза облученной популяции составляет двое суток. Пролиферативная фаза несколько увеличилась и составляет двое суток. Максимальная численность популяции установилась на четвертые сутки и по величине равна предельной численности необлученной популяции.

Из приведенных исследований следует, что после семи суток инкубации культур результаты тестов на стерильность для всех изученных 192 партий продукции были окончательными. Таким образом, подтверждается возможность семидневного срока инкубации посевов при проведении контроля стерильности медицинской продукции. Считаем, что устанавливать сокращенный срок испытаний на стерильность для продукции медицинского назначения следует по

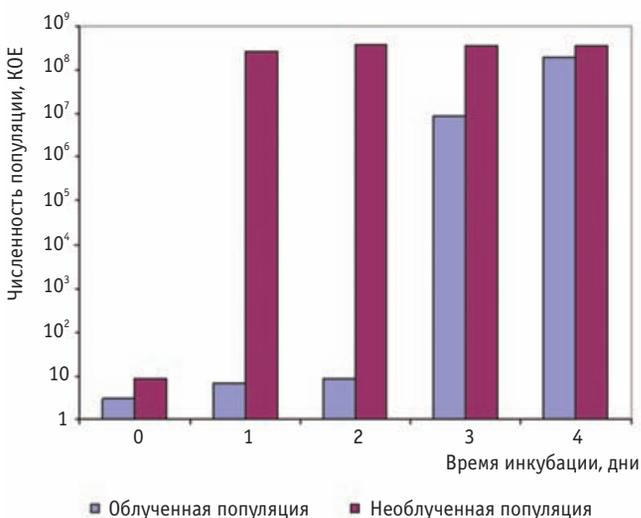


Рис. Кинетика роста необлученной и облученной в дозе 15 кГр популяции *Bac.pumilis E601*

результатам исследований конкретной продукции при разработке его регистрационного досье.

Выводы

Установлено, что в случаях нестерильности продукции визуальный рост культур отмечается в течение первых трех суток инкубации. Контроль роста микроколоний снижает срок обнаружения роста культур на 1–2 дня.

После стерилизационной обработки у выживших микроорганизмов отмечается отсроченное начало роста; динамика пролиферативной фазы существенно не изменяется.

Полученные данные подтверждают возможность сокращения срока испытания на стерильность для определенных видов медицинской продукции до семи дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котляров Л.М., Павлов Е.П., Седов В.В. и соавт. Методы ускоренного обнаружения жизнеспособных микроорганизмов в радиофармацевтических препаратах и на их производстве // Химико-фармацевтический журнал, 1977, № 5, С. 142–145.
2. ГОСТ Р ИСО 11737-2-2003 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации.
3. ОФС 42-42-0066-07 «Стерильность». – М., ГФ РФ изд. XII, ч. 1, 2007, С. 150–159.
4. Инструкция по стерилизации и контролю стерильности радиофармацевтических препаратов для инъекций, радиоизотопных генераторов и нерадиоактивных реагентов для получения радиофармацевтических препаратов, МЗ РФ, от 05.03.90 г.
5. Контроль стерильности перевязочных материалов. РД 64-051-87.
6. Методические указания по контролю стерильности медицинских изделий на предприятиях Минмедпрома, стерилизуемых радиационным способом. Приложение к Приказу №964/410 от 17.09.79. «О порядке проведения контроля стерильности радиационно стерилизованной продукции».
7. Туманян М.А., Каушанский Д.А. Радиационная стерилизация. – М.: Медицина, 1970, 304 с.
8. Самойленко И.И. Механизмы радиоустойчивости микроорганизмов и разработка комбинированных способов стерилизации – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук, 2002, 72 с.
9. Леви М.И., Сучков Ю.Г., Бессонова В.Я и соавт. Значение биологических индикаторов для оценки эффективности стерилизации. // Дезинфекционное дело, 1998, № 4, С. 15–19.

Поступила: 01.08.2012

Принята к публикации: 14.11.2012

А.Ф. Цыб¹, Е.В. Абакушина^{1,2}, Д.Н. Абакушин², Ю.С. Романко¹
НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ РАДИОИММУНОТЕРАПИИ

A.F. Tsyb¹, E.V. Abakushina^{1,2}, D.N. Abakushin², Yu.S. Romanko¹
Present and Future of Radioimmunotherapy

РЕФЕРАТ

Молекулярная ядерная медицина играет важную роль в диагностике и терапии онкологических и инфекционных заболеваний. Для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии (РИТ) используют антитела, конъюгированные с диагностическими или терапевтическими радионуклидами. Наиболее часто для РИТ используют радиоактивно меченные моноклональные антитела (МАТ) против опухолеассоциированных антигенов. Используя эту технологию, были достигнуты положительные результаты лечения гематологических неоплазий. Менее чувствительными к РИТ оказались солидные опухоли. Они обычно характеризуются недостаточным кровоснабжением и гетерогенностью проникновения антител внутрь опухоли. Поэтому считается, что РИТ больше подходит для лечения микроскопических образований и минимальной остаточной болезни, благодаря тому, что меченные радионуклидами МАТ доставляют необходимую для уничтожения всей опухоли дозу радиации. Несмотря на некоторые успехи РИТ, необходим поиск новых терапевтических стратегий для лечения онкологических больных и пациентов с другими заболеваниями. Должны быть найдены наиболее перспективные и значимые мишени для радиоиммунодиагностики и РИТ. Для достижения этой цели первоначально требуется проведение серий экспериментов по изучению биодоступности и терапевтической эффективности радиоактивных МАТ на моделях с использованием клеточных линий и лабораторных животных.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
 Выбор радионуклида и конъюгата
 Радиоиммунотерапия лимфопролиферативных заболеваний
 Радиоиммунотерапия солидных опухолей
 Радиоиммунотерапия метастатических поражений
 Новые мишени для радиоиммунотерапии
 Заключение

Ключевые слова: радиоиммунотерапия, злокачественные новообразования, моноклональные антитела, опухолеассоциированные антигены, радионуклиды

ABSTRACT

Molecular nuclear medicine plays an important role in the diagnosis and therapy of cancer and infectious diseases. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy (RIT) involve the use of antibodies conjugated with diagnostic or therapeutic radionuclides, respectively. More often for RIT the radiolabeled monoclonal antibodies against tumor-associated antigens are used. Encouraging results have been achieved with this technology in the management of hematologic malignancies. On the contrary, solid tumors appeared to be less sensitive. Solid tumors are generally characterized by a limited vascular supply and heterogeneous uptake of the antibodies in the tumors. Radioimmunotherapy therefore is considered more suitable for the treatment of microscopic or minimal residual disease, allowing radiolabeled monoclonal antibodies to achieve uptake in tumors high enough to result in tumoricidal radiation doses. Despite these encouraging results, new treatment strategies are required for the cure of patients with cancer and no malignant diseases. More perspective new potential target for radioimmunodetection and RIT should be found. For this purpose, a series of experiments should be performed to investigate the biodistribution and the therapeutic efficacy of radiolabeled monoclonal antibodies in cell culture and animal models.

CONTENTS

Introduction
 The selection of the radionuclide and conjugate
 Radio immunotherapy of lymph proliferative diseases
 Radio immunotherapy of solid cancers
 Radio immunotherapy of metastatic cancer
 Novel targets for radio immunotherapy
 Conclusion

Key words: radioimmunotherapy; malignant diseases, monoclonal antibodies, tumor-associated antigens, radionuclide

Введение

Радиоиммунотерапия (РИТ) — это перспективное направление, сочетающее достижения современной ядерной медицины, иммунологии и биотехнологии. Молекулярная ядерная медицина играет важную роль в диагностике и терапии онкологических и инфекционных заболеваний. Она основана на таргетной терапии, когда терапевтические МАТ соединены с радиоактивными веществами (радионуклидами). Антитела специфически связываются с антигенными детерминантами на опухолевых или других клетках, а

радионуклид уничтожает эти клетки путем локального облучения. РИТ более эффективна применительно к небольшой опухолевой массе или для лечения минимальной остаточной болезни. Именно в этих случаях радиоактивные МАТ способны связаться с клеточными мишенями и оказать противоопухолевый эффект за счет доставленной дозы радиации [1–3]. РИТ стала активно изучаться почти 50 лет назад, но прошло около 25 лет, прежде чем теоретические знания нашли свое клиническое применение.

¹ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск. E-mail: abakushina@mail.ru

² Обнинский институт атомной энергетики — филиал НИЯУ «МИФИ», Обнинск.

¹ Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: abakushina@mail.ru

² Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the NRNU MEPHI, Obninsk, Russia.

Существуют четыре основных подхода к антителотерапии. Первый связан с немечеными антителами (Rituxan, Campath, Herceptin, Avastin, Erbitux и пр.), которые убивают опухолевые клетки, запуская механизмы апоптоза и/или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Второй — с использованием меченных радионуклидами антител (Zevalin, Vexhaq и пр.). В этом случае РИТ индуцирует ответ у химиорезистентных пациентов и пациентов, нечувствительных к воздействию немечеными антителами, также оказывает низкодозовые воздействия на костный мозг. Третий подход основан на конъюгации антитела и лекарственного вещества (Mylotarg и др.), которая является причиной уменьшения неспецифического повреждения по сравнению с РИТ, но он может быть не эффективен при элиминации множественно-резистентных клеток. Четвертый подход связан с использованием иммунотоксинов (Ontak и др.), т.е. молекулярных конструкций, в которых к специфически направленным антителам присоединяют молекулы какого-либо токсина. Основная цель использования таких препаратов состоит в том, чтобы целенаправленно уничтожить какие-либо конкретные клетки, например опухолевые. Молекула токсина повреждает мембраны и приводит к гибели выбранной клетки [4].

Использование молекул моноклональных антител, способных специфически присоединиться к пораженной клетке и уничтожить ее, представляется весьма перспективным направлением как с терапевтической, так и с диагностической точки зрения.

В настоящее время более 20 моноклональных антител (CD20, CD22, CD25, CD37, CD71, HLA-DR и др.) отобраны для клинического применения и будут использоваться для лечения различных онкологических и других заболеваний. В зависимости от основных свойств радионуклида они могут быть более полезны для диагностики и/или для радиотерапии. В частности, в РИТ используют преимущества специфического взаимодействия антитела с антигеном, чтобы доставить радионуклид к конкретной мишени — трансформированной клетке или микроорганизму.

Выбор радионуклида и конъюгата

Терапевтическая эффективность РИТ напрямую зависит от выбора радионуклида. Выбор радионуклидов с оптимальными ядерно-физическими характеристиками и носителей для селективной доставки радионуклидов к очагу опухолевого или неопухолевого поражения является основой для создания эффективных и безопасных радиофармпрепаратов. Обычно используемые агенты, как правило, основаны на радиоактивных галогенсоединениях на основе изотопов йода. Однако они имеют ряд ограничений.

Например, использование изотопов йода в значительной степени ограничено высокой скоростью разрушения связи углерод-йод *in vivo*. Другое ограничение относится к неидеальным характеристикам эмиссии и физическим периодам полураспада радионуклидов йода.

В соответствии с этим были сделаны попытки разработки новых агентов для обнаружения необходимых клеток, чтобы преодолеть недостатки радиоактивных агентов для мечения на основе галогенов. Бета-частицы ^{131}I и ^{90}Y наиболее часто используются для РИТ. Радионуклиды ^{186}Re и ^{177}Lu стали применяться относительно недавно. Физические характеристики этих четырех радионуклидов значительно отличаются по периоду полураспада, присутствию гамма-излучения, энергии бета-частиц и глубине проникновения бета-частиц в биологические ткани. В качестве дополнительных радионуклидов используют ^{125}I , ^{188}Rh (γ -излучение), ^{57}Co (β -излучение), ^{213}Bi , ^{211}At , ^{225}Ac (α -излучение) и др.

Радиоиммуноконъюгированные антитела открыли возможность избирательного облучения пораженных клеток без значимого воздействия на окружающие нормальные ткани. Антитела выполняют ключевую роль в целенаправленной доставке радионуклида к опухолевым клеткам-мишеням. Для изучения связывания МАТ с опухолевыми клетками (опухоле-ассоциированными антигенами) используют современные методы иммунофлуоресценции и конфокальную сканирующую микроскопию. В качестве модельной системы различные опухолевые клеточные линии выращивают *in vitro* и метят антителами, конъюгированными с флуоресцентными красителями.

При разработке хелатированных (конъюгированных) с радиоактивными нуклидами антител для получения изображения, обнаружения трансформированных или инфицированных клеток и/или РИТ следует рассматривать несколько факторов. Например, эффективные радионуклиды должны быть выбраны в соответствии с их физическими, химическими и биологическими свойствами. Оптимальный радионуклид должен быть практически доступным, легко связываться с МАТ и иметь подходящий физический период полураспада, чтобы селективно обнаружить и/или ликвидировать измененную клетку при сохранении нормальной ткани.

Моноклональные антитела, которые служат для доставки радионуклида к целевой опухоли, выбирают на основе распределения их антигенных мишеней, специфичности и средства связывания антитела с его мишенью.

Другой важный аспект для обсуждения при разработке хелатированных с радиоактивным металлом МАТ относится к выбору хелатирующего агента (ХА), используемого для сочетания радионуклида с антителами. При этом хелатированные с радиоактивным металлом МАТ должны быть стабильны *in vivo* [5]. Эта стабильность зависит от условий, при которых как связывание хелата, так и мечение радиоактивным нуклидом не изменяют специфичность и биораспределение антител.

Кроме того, выбор и синтез ХА являются критичными для оптимизации адекватности связей между хелатом, выбранным радионуклидом и МАТ. В частности, выбор и синтез хелата должен предотвращать нежелательное высвобождение радионуклида *in vivo*. Такой аспект имеет первостепенное значение потому, что наиболее общей проблемой, связанной с обычно используемыми ХА, является их неспособность к связыванию и надежному удерживанию с антителом. В результате происходит значительная диссоциация радионуклида *in vivo* из комплекса МАТ – ХА до доставки этих агентов к поверхности трансформированных клеток. Накопление свободных токсичных радионуклидов в нормальной ткани повреждает ее без пользы для лечения и/или обнаружения мишенной опухоли.

Таким образом, при выборе адекватных хелатов для выбранного МАТ следует принимать во внимание несколько критериев. Присоединение ХА не должно изменять специфичность или сродство связывания антител с антигенной мишенью. Связь ХА с антителами не должна повреждать МАТ и изменять скорость его катаболизма или картину распределения в ткани. Хелат должен плотно удерживать радиоактивный металл так, чтобы не происходило преждевременного отщепления радионуклида из комплекса МАТ – ХА *in vivo*. Связывание с МАТ не должно изменять способность хелата удерживать радионуклид, а также способ связывания с МАТ должен быть настолько специфичным, насколько возможно облегчить методику специфичного обнаружения и терапии целевых опухолей, а также анализа данных, относящихся к обнаружению и лечению опухолей. Хелат должен быть способен помочь освободить радионуклид после катаболизма комплекса МАТ – ХА – радионуклид [6].

Радиоиммунотерапия лимфопролиферативных заболеваний

В настоящее время РИТ уже используется для лечения лимфопролиферативных заболеваний. В этом направлении были достигнуты некоторые положительные результаты [7–10]. Для лечения неходж-

кинских лимфом сейчас одобрены два препарата: ^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан (Zevalin) и ^{131}I -тозитумомаб (Веххаг). Однако лечение солидных новообразований гораздо хуже поддается воздействию. В нескольких работах было отмечено положительное воздействие РИТ на минимальный объем опухоли или микрометастазы [11–14].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это разновидность злокачественных заболеваний лимфатической системы. У взрослых примерно в 85 % случаев заболевание НХЛ развивается из В-лимфоцитов. Распространенность НХЛ в странах Европейского Союза составляет около 230 тыс. с ежегодной заболеваемостью примерно в 70 тыс. человек. В настоящее время в Европе число заболевших увеличивается на 4 % в год. В связи с тем, что это лимфопролиферативное заболевание со временем прогрессирует и трансформируется, пациенты нуждаются в своевременной и эффективной терапии. Излечения от вялотекущей лимфомы, как правило, не наступает. Вялотекущая лимфома составляет примерно 45–50 % от общего числа заболеваний НХЛ.

Зевалин (Zevalin® или ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan) – это первый доступный на международном рынке препарат для РИТ В-клеточной НХЛ низкой степени злокачественности. Он сочетает в себе высокую способность связывать МАТ к антигену В-лимфоцитов CD20 с клетками-мишенями и радиационную эффективность ^{90}Y . В феврале 2002 года он был одобрен Комиссией по пищевым веществам и лекарственным средствам США (FDA) для лечения рецидивирующей или резистентной фолликулярной или трансформированной форм НХЛ низкой степени злокачественности. В настоящее время по запросу Zevalin в PubMed можно найти более 450 публикаций. В основном это результаты клинических испытаний препарата при неходжкинских лимфомах. Большинство работ демонстрируют эффективность и безопасность РИТ индолентных В-клеточных лимфом. Зевалин доказал свою эффективность у неоднократно леченых пациентов, которые были резистентны к предшествующей терапии антителами, благодаря чувствительности клеток лимфомы к облучению. Внутренняя часть кластеров опухолевых клеток уничтожается вследствие так называемого перекрестного эффекта от МАТ и радионуклида.

Зевалин продемонстрировал свою высокую эффективность в сравнительном клиническом исследовании, в котором была установлена более высокая величина общего ответа на РИТ, чем при терапии только МАТ без использования ^{90}Y . Таким образом, можно сказать, что Зевалин является высокоактивным средством при лечении неходжкинских лимфом низкой степени злокачественности, особенно у пациентов с достаточным резервом красного костного

мозга, для которых лечение с использованием других режимов терапии было неэффективно. В отличие от стандартной химиотерапии или терапии другими МАТ, Зевалин применяется однократно. Исследования препарата Зевалин подтверждают высокую частоту и длительность ответа у пациентов с рецидивирующей или рефракторной фолликулярной или трансформированной В-клеточной НХЛ. На сегодняшний день показана высокая 10-летняя выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами, прошедшими курс лечения Зевалином [15].

Было показано, что лечение препаратом Зевалин пациентов, которые были резистентны или малочувствительны к лечению чистыми антителами, привело к увеличению числа общих ответов на РИТ до 74 %. В рандомизированное контролируемое клиническое исследование 3-й фазы были включены 143 пациента. Задачей исследования являлось сравнение эффективности РИТ с применением препарата Зевалин и монотерапией препаратом ретуксимаб (Мабтера) пациентов с фолликулярной или трансформированной НХЛ низкой степени злокачественности. В результате лечения 80 % пациентов, получавших Зевалин, дали положительный ответ на терапию, причем у 30 % пациентов отмечено полное исчезновение симптомов заболевания. Суммарное количество ответов у пациентов при лечении препаратом Зевалин было значительно и статистически достоверно выше, чем в группе пациентов, проходивших терапию ретуксимабом (Зевалин – 80 %, ретуксимаб – 30 %).

Недостатком РИТ с использованием Зевалина является то, что Зевалин связывается как со злокачественными, так и с нормальными В-клетками. В связи с этим для удаления из периферической крови нормальных В-клеток, несущих антиген CD20, сначала пациенты получают терапию только антителами (без радиоактивного нуклида). На следующем этапе меченные радионуклидом МАТ специфически связываются с опухолевыми клетками. Такая схема лечения обеспечивает высокую биодоступность именно в месте расположения опухолевых клеток и предотвращает распространение лимфоцитами радиации по всему организму. Как правило, в течение 6–9 месяцев после проведения терапии фракция нормальных В-клеток восстанавливается за счет CD20-негативных клеток-предшественников.

Недавно в рандомизированном исследовании, проведенном израильскими учеными, показано, что пациенты с рецидивирующей и рефрактерной агрессивной неходжкинской лимфомой, готовящиеся к трансплантации аутологичных стволовых клеток, имеют более хорошие результаты приживления клеток костного мозга при применении РИТ препаратом Зевалин совместно с высокодозной химиотерапией. Такая комбинация оказалась более эффектив-

ной, чем просто химиотерапия в 59 % случаев по сравнению с 37 % [16].

В последующих исследованиях важно оценить потенциал и эффективность препарата Зевалин при лечении ранних стадий заболевания, а также для терапии других разновидностей лимфом.

Радиоиммунотерапия солидных опухолей

РИТ может применяться для лечения рака предстательной железы, молочной железы, меланом, рака яичников и шейки матки, карцинома легкого, колоректального рака и глиом головного мозга высокой степени злокачественности [4, 13, 14, 17, 18].

Большинство МАТ было разработано для опухолевых антигенов с высокой клеточной экспрессией, включая HER-2/neu [19, 17], рецептор эпидермального фактора роста, раковоэмбриональный антиген [20], MUC1 [21], Lewis Y [22] и антитела 14C5 [23]. Сегодня ведется работа по поиску новых мишеней для РИТ.

Ученые из США недавно идентифицировали и описали специфический антиген-мишень Томорегулин (Tomoregulin) для РИТ при раке предстательной железы [4]. Первоначально поверхностная экспрессия данного маркера была подтверждена с помощью проточного цитофлуориметра. На втором этапе интернализация Томорегулина была зафиксирована в клеточной мембране лазерным сканирующим конфокальным микроскопом. В дальнейшем изучение кинетики связывания Томорегулина с мышинными МАТ 2H8, меченными ¹²⁵I, выявило, что количество комплексов антиген–антитело значительно увеличивается через 90 мин после начала эксперимента. Так, интернализация Томорегулина подтвердила селективную цитотоксичность иммунокомплексов на клетках рака предстательной железы и сделала его новой мишенью для противораковой терапии.

Радиоиммунотерапия метастатических поражений

Многие врачи и исследователи интересуются опытом применения РИТ для лечения метастатической меланомы – одного из распространенных и плохо поддающихся лечению видов рака. Только в США ежегодно выявляется около 40 тысяч пациентов с меланомой, а во всем мире около 100 тыс. человек. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатической меланомой составляет всего 6 % [24]. Результаты одного израильского проекта, находящегося на I/II фазе клинических испытаний, опубликовали в 2008 г. [25]. Ученые соединили МАТ IgM, которое связывается с меланином, с радионуклидом ¹⁸⁸Re и ввели этот препарат 12 пациентам с метастатической меланомой на 4-ой стадии заболевания. Препарат был назван ¹⁸⁸Re-PTI-6D2. Результаты сцинтиграфии,

ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ показали, что ^{188}Re -PTI-6D2 накапливается в значительном количестве в метастазах мягких тканей, но не в костях. Остальные органы тела при этом не получают серьезной дозы облучения.

Другое законченное клиническое испытание (фаза I) по лечению пациентов ^{188}Re -PTI-6D2 с метастатической меланомой проходило в США с 2006 по 2012 гг., в результате которого была получена информация по биораспределению антител, меченных ^{188}Re в организме человека. Показано, что ^{188}Re менее токсичен и более эффективен, чем другие радионуклиды, которые применяются сегодня [14]. Таким образом, применение меченных ^{188}Re антимеланиновых IgM при метастатической меланоме можно использовать в дальнейших иммунотерапевтических исследованиях.

Вторая фаза итальянского клинического испытания радиоиммунотерапии проводится специально для пациентов с метастазами солидных опухолей в головной мозг [26]. Целью данного исследования служит определение терапевтического потенциала антител L19SIP, меченных ^{131}I , в комбинации с лучевой терапией. Антитела L19SIP полностью человеческие и способны связываться с эндотелием вновь образующихся сосудов, которые присутствуют у большинства видов агрессивных опухолей. Результаты предыдущих фаз I и I/II клинических испытаний показали хорошую переносимость и безопасность РИТ. Предварительные результаты второй фазы исследования будут опубликованы только в апреле 2013 года.

Новые мишени для радиоиммунотерапии

Агрессивные солидные опухоли и гематологические неоплазии, такие как лимфомы, миеломная болезнь и лейкозы, напрямую зависят от образования новых кровеносных сосудов, которые обеспечивают питание, рост и диссеминацию опухолевых клеток. Т.к. ангиогенез в норме практически отсутствует у здоровых людей, исключая женщин репродуктивного возраста, множество подходов и терапевтических стратегий направлено на поиск мишеней во вновь образующихся сосудах и их блокировку. Ингибирование роста сосудов, кровоснабжающих опухоль, является основной целью направленной иммунотерапии [27]. Результаты первой фазы испытания МАТ к сосудам, кровоснабжающим опухоль, были опубликованы в авторитетном журнале *Blood* в 2009 г. [28]. В 2010 г. этой же группой ученых была разработана новая диагностическая технология по обнаружению ранних метастазов опухоли в регионарные лимфоузлы [29]. В ее основе лежит ПЭТ-визуализация лимфоангиогенеза с использованием МАТ к эпитомам лимфатических сосудов, меченных ^{124}I .

Эти разработки были сделаны на базе небольшой биотехнологической компании в Цюрихе, принадле-

жащей семье Нери. Группа ученых нашла новое МАТ, специфичное только для сосудов злокачественных опухолей. Оно называется F16 и специфично для A1 домена адгезивного белка тенасцина-С, который обычно распределяется в матриксе эмбриональных тканей. Он участвует в таких процессах, как пролиферация и миграция клеток, и ассоциирован с изменениями в архитектуре тканей, которые происходят в процессе морфогенеза и эмбриогенеза, а также при образовании опухолей (онкогенезе) или ангиогенезе. Моноклональное антитело к тенасцину было соединено с радиоактивным изотопом йода ^{131}I , который давно используется для лечения щитовидной железы. Это соединение назвали конъюгатом МАТ F-16 с радионуклидом ^{131}I или Tenarad. Есть и другие варианты такого препарата – во-первых, для неходжкинских лимфом уже применяются и дают хорошие результаты Бексар ($\text{CD}20 - ^{131}\text{I}$) и Зевалин ($\text{CD}20 - ^{90}\text{Y}$). Во-вторых, другой конъюгат – препарат SGN-35 (brentuximab vedotin), который соединяет CD30 и цитостатик ММАЕ. Клиническое испытание соединения $\text{CD}25 - ^{131}\text{I}$ проводится в Англии. Эти конъюгаты хороши тем, что доставляют лекарство напрямую в злокачественные клетки, минуя остальные здоровые ткани. А это значит, что дозу можно увеличить в несколько раз и не бояться навредить пациенту. В целом он гораздо легче переносит лечение. Более того, такая радиоиммунотерапия состоит всего из двух инъекций – первой «холодной» дозы, после которой делается тест ОФЭКТ, который показывает накопление препарата в тканях. Если опухоли набирают значительно больше препарата, чем здоровые клетки, делается вторая, полная, инъекция, и пациент находится несколько дней в изоляции, пока радиоактивный йод не выведется из организма.

Лечение очень короткое – первая доза (1 день), ожидание, пока препарат накопится (2–4 дня, вне лечебного заведения), само лечение требует 4–5 дней. Это значит, что можно проходить лечение амбулаторно в других регионах страны и за ее пределами. К сожалению в данном случае, речь пока идет только о клинических испытаниях.

Препарат доктора Нери прошел первую фазу клинических испытаний, которая дала интересные результаты для больных лимфомой Ходжкина. Всего лечение получили два пациента, и у обоих была достигнута полная ремиссия. Радиофармпрепарат накапливается в пораженных очагах и изнутри убивает трансформированные клетки, не затрагивая здоровые. Продолжительность действия одного курса около 6 недель. Максимально проводят 6 курсов, но у большинства пациентов ремиссия наступает уже после первого.

Большинство процедур с применением методов ядерной медицины проходят безболезненно и редко

сопровожаются существенным дискомфортом или побочными эффектами. Определенные неприятные ощущения вызывает только внутривенное введение радиофармпрепарата. Самым серьезным осложнением при проведении РИТ, которое развивается в течение нескольких месяцев после лечения, является снижение содержания форменных элементов периферической крови. Как и при химио- или лучевой терапии, это может приводить к кровотечениям или развитию инфекций. При этом важно контролировать гемограмму пациента. Более редкими побочными эффектами при проведении РИТ являются гипотиреоз (снижение гормональной активности щитовидной железы) и повреждение красного костного мозга. Из побочных эффектов также описаны головная боль и тошнота. Врачи снимают данные симптомы медикаментозно. У некоторых пациентов вообще не возникает никаких побочных эффектов, что говорит о перспективности данного вида лечения.

В конце 90-х годов были обнаружены высокополиморфные стресс-индуцируемые молекулы МІСА и МІСВ, родственные антигенам МНС класса I [30]. На поверхности нормальных клеток белки МІСА/В либо отсутствуют, либо содержатся в незначительном количестве, однако их экспрессия может индуцироваться в условиях клеточного стресса, при вирусных или бактериальных инфекциях, а также возрастать при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных заболеваниях и при опухолеобразовании. Взаимодействие лиганда МІСА или МІСВ с активирующим рецептором NKG2D приводит к активации NK-клеток и субпопуляций T-лимфоцитов и уничтожению измененных клеток [31]. Однако в условиях иммуносупрессии, возникающей при ряде патологических процессов, данный защитный механизм оказывается не эффективным. Также трансформированные клетки способны ускользать от иммунного надзора, сбрасывая молекулы МІСА/В со своей поверхности, таким образом блокируя активирующий рецептор NKG2D. Можно предположить, что антигенные детерминанты МІСА или МІСВ могут служить хорошими мишенями для радиоиммунотерапии. Конъюгация МАТ к этим стресс-индуцированным молекулам с определенным радионуклидом поможет в борьбе с рядом злокачественных, инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Другие новые возможности применения РИТ используют в лечении инфекционных заболеваний и при вирус-индуцированных патологиях, к которым можно отнести рак шейки матки, опухоли головы и шеи, индуцированные вирусом папилломы человека, лимфопролиферативные заболевания у носителей вируса Эпштейна–Барр и пр. Это важное направление требует неотложной помощи пациентам и внеде-

рения новых подходов в лечении инфекционных заболеваний, причиной которых является молниеносно нарастающие виды высокорезистентных микроорганизмов, обладающих к тому же иммуносупрессивным действием на организм человека. Т.к. микроорганизмы быстро приспосабливаются к новым видам антибиотиков, в результате чего стандартная антибиотикотерапия не эффективна, нестандартные подходы направленной таргетной РИТ становятся все более актуальными. Антитела, меченные радионуклидом, в данном случае специфически соединяются с клеточной стенкой микроорганизма и уничтожают его [32–34].

Заключение

Радиоиммунотерапия сегодня – это многообещающее направление радиологии и иммунологии. В этом направлении идут серьезные разработки не только в США и Европе, но и за их пределами. Российские ученые занимаются созданием радиофармпрепаратов и ищут пути увеличения активности препаратов и повышения их безопасности [5]. В настоящее время на стадии разработки находятся различные радиоиммунопрепараты. Некоторые из них уже изучаются в клинических исследованиях. Клинические испытания РИТ пациентов с лимфопролиферативными и распространенными солидными опухолями находятся только на I/II фазах исследования, т.к. сложно подобрать адекватные критерии оценки результатов терапии. Однако с каждым годом расширяется спектр мишеней для РИТ. Перспективным направлением современной РИТ является изучение новых би- и триспецифических антител для лечения локализованных и небольших новообразований. Исследователи утверждают, что РИТ может помочь в лечении онкологических заболеваний, в том числе при диссеминации процесса и метастазировании, а также дает надежду на предотвращение заболеваний на ранних стадиях развития.

Современные фармацевтические компании базируются на научных исследованиях и делают ставку на инновации, стремятся занять лидирующие позиции в специализированных сегментах мирового фармрынка. Собственная инфраструктура многих фармкомпаний по научным исследованиям и разработкам, подкрепленная обширной сетью международных внешних партнеров, обеспечивает создание ассортимента многообещающих препаратов направленной терапии. Можно заключить, что только в тесном сотрудничестве научных центров ядерной медицины, биотехнологических предприятий, фармацевтических компаний и ядерных университетов можно создать высокоэффективные радиофармпрепараты для радиоиммунотерапии различных заболеваний. Работая совместно и используя новые научные зна-

ния, такие кластеры, несомненно, внесут существенный вклад в прогресс медицины, что приведет к улучшению качества жизни людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams G.P., Weiner L.M. Monoclonal antibody therapy of cancer. // Nat. Biotechnol., 2005, **23**, No. 9, P. 1147–1157.
2. Milenic D.E., Brady E.D., Brechbiel M.W. Antibody-targeted radiation cancer therapy. // Nat. Rev. Drug. Discov., 2004, **3**, No. 6, P. 488–499.
3. Wu A.M., Senter P.D. Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates. // Nat. Biotechnol., 2005, **23**, No. 9, P. 1137–1146.
4. Zhao X-Y., Liu H-L., Liu B. et al. Tomoregulin internalization confers selective cytotoxicity of immunotoxins on prostate cancer. // Cells Translat. Oncol., 2008, **1**, No. 2, P. 102–109.
5. Сморганова О.А., Новикова И.С., Скворцов В.Г. и соавт. Перспективы использования металлотиюнеина в качестве хелатирующего агента для разработки радиофармпрепаратов на основе ^{213}Bi . // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии, 2010, № 1, С. 44–49.
6. Brechbiel M.W., Gansow O.A. Synthesis of C-functionalized trans-cyclohexyl-diethylene-triaminepentaacetic acids for labeling of monoclonal antibodies with the bismuth-212 alpha-particle emitter. // J. Chem. Soc., 1992, No. 9, P. 1173–1178.
7. Grillo-Lopez A.J. Zevalin: the first radioimmunotherapy approved for the treatment of lymphoma. // Expert RevAnticancer Ther, 2002; **2**, No. 5, P. 485–493.
8. Witzig T.E. ZevalinTM. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. // Drugs Future, 2002, **27**, P. 563–568.
9. Kaminski M.S., Estes J., Zasadny K.R. et al. Radioimmunotherapy with iodide ^{131}I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. // Blood, 2000, **96**, No. 4, P. 1259–1266.
10. Cheson B.D. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. // Blood, 2003, **101**, No. 2, P. 391–398.
11. Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E. et al. Variables influencing tumor dosimetry in radioimmunotherapy of CEA-expressing cancers with anti-CEA and anti-mucin monoclonal antibodies. // J. Nucl. Med., 1997, **38**, No. 3, P. 409–418.
12. Behr T.M., Blumenthal R.D., Memtsoudis S. et al. Cure of metastatic human colonic cancer in mice with radiolabeled monoclonal antibody fragments. // Clin. Cancer Res., 2000, **6**, No. 12, P. 4900–4907.
13. Phaeton R., Wang X.G., Einstein M.H. et al. The influence of proteasome inhibitor MG132, external radiation and unlabeled antibody on the tumor uptake and biodistribution of ^{188}Re -labeled anti-E6 C1P5 antibody in cervical cancer in mice. // Cancer, 2010, **15**, Suppl. 4, No. 116, P. 1067–1074.
14. Revskaya E., Jongco A.M., Sellers R.S. et al. Radioimmunotherapy of experimental human metastatic melanoma with melanin-binding antibodies and in combination with dacarbazine. // Clin. Cancer Res., 2009, **15**, No. 7, P. 2373–2379.
15. Tomblyn M. Radioimmunotherapy for B-cell non-hodgkin lymphomas. // Cancer Control, 2012, **19**, No. 3, P. 196–203.
16. Shimoni A., Avivi I., Rowe J.M. et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. // Cancer, 2012, **118**, No. 19, P. 4706–4714.
17. Kobayashi H., Shirakawa K., Kawamoto S. et al. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin and internalization of radiolabeled herceptin an inflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd)(256). // Cancer Res., 2002, **62**, No. 3, P. 860–866.
18. Burvenich I., Schoonooghe S., Cornelissen B. et al. *In vitro* and *in vivo* targeting properties of Iodine-123- or Iodine-131 labeled monoclonal antibody 14C5 in a non small cell lung cancer and colon carcinoma model. // Clin. Cancer Res., 2005, **11**, No. 20, P. 7288–7296.
19. Nielsen U.B., Adams G.P., Weiner L.M., James D.M. Targeting of bivalent anti-erbB2 antibody fragments to tumor cells is independent of the intrinsic antibody affinity. // Cancer Res., 2000, **60**, No. 22, P. 6434–6440.
20. Koppe M.J., Bleichrodt R.P., Soede A.C. et al. Biodistribution and therapeutic efficacy of $^{125/131}\text{I}$ -, ^{186}Re -, $^{88/90}\text{Y}$ -, or ^{177}Lu -labeled monoclonal antibody MN-14 to carcinoembryonic antigen in mice with small peritoneal metastases of colorectal origin. // J. Nucl. Med., 2004, **45**, No. 7, P. 1224–1232.
21. Goldenberg D.M., Nabi H.A. Breast cancer imaging with radiolabeled antibodies. // Semin. Nucl. Med., 1999, **29**, No. 1, P. 41–48.
22. Clarke K., Lee F.T., Brechbiel M.W. et al. *In vivo* biodistribution of a humanized anti-Lewis Y monoclonal antibody (hu3S193) in MCF-7 xenografted BALB/c nude mice. // Cancer Res., 2000, **60**, No. 17, P. 4804–4811.
23. De Potter C.R., Schelfhout A.M., De Smet F.H. et al. A monoclonal antibody directed against a human cell membrane antigen prevents cell substrate adhesion and tumor invasion. // Amer. J. Pathol., 1994, **144**, No. 1, P. 95–103.
24. Dadachova E., Casadevall A. Renaissance of targeting

- molecules for melanoma. // *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2006, **21**, No. 6, P. 545–552.
25. Klein M., Shibli N., Friedmann N. et al. Imaging of metastatic melanoma (MM) with a ¹⁸⁸Rhenium (¹⁸⁸Re)-labeled melanin binding antibody. // *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, Suppl. 1, P. 52.
 26. A prospective non-randomized study of ¹³¹I-L19SIP radioimmunotherapy (RIT) in combination with whole brain radiation therapy (WBRT) in patients with multiple brain metastases from solid tumors <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125085>
 27. Palumbo A., Hauler F., Dziunycz P. et al. A chemically modified antibody mediates complete eradication of tumours by selective disruption of tumour blood vessels. // *Brit. J. Cancer*, 2011, **104**, No. 7, P. 1106–1115.
 28. Bieker R., Kessler T., Schwoppe C. et al. Infarction of tumor vessels by NGR-peptide-directed targeting of tissue factor: experimental results and first-in-man experience. // *Blood*, 2009, **113**, No. 20, P. 5019–5027.
 29. Mumprecht V., Honer M., Vigil B. et al. *In vivo* imaging of inflammation- and tumor-induced lymph node lymphangiogenesis by immuno-positron emission tomography. // *Cancer Res.*, 2010, **70**, No. 21, P. 8842–8851.
 30. Groh V., Rhinehart R., Secrist H. et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**, P. 6879–6884.
 31. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г. Стресс-индуцированные молекулы MICA/B и их роль в развитии онкологических заболеваний. // *Молекулярная медицина*, 2012, № 4, С. 16–20.
 32. Bryan R.A., Jiang Z., Huang X. et al. Radioimmunotherapy is effective against a high infection burden of *Cryptococcus neoformans* in mice and does not select for radiation-resistant phenotypes in cryptococcal cells. // *Antimicrob Agents Chemother.*, 2009, **53**, No. 4, P. 1679–1682.
 33. Dadachova E., Casadevall F. Radioimmunotherapy of infectious diseases. // *Semin. Nucl. Med.*, 2009, **39**, No. 2, P. 146–153.
 34. Nosanchuk J.D., Dadachova E. Radioimmunotherapy of fungal diseases: the therapeutic potential of cytotoxic radiation delivered by antibody targeting fungal cell surface antigens. // *Front Microbiol*, 2011, **2**, 283, P. 1–6.

Поступила: 07.11.2012

Принята к публикации: 03.04.2013

**И.К. Беляев, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, П.Г. Нисимов,
И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко**

**РАДИОАКТИВНЫЙ ЦЕЗИЙ.
СООБЩЕНИЕ 2: УСКОРЕНИЕ ВЫВЕДЕНИЯ**

**I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, P.G. Nisimov,
I.M. Parfenova, G.S. Tischenko**

Radio-active Caesium. Report 2: Acceleration of elimination

РЕФЕРАТ

Цель: Систематизация литературных и собственных данных по ускорению выведения радиоактивного цезия из организма, проблеме терапии и профилактики поражений радиоактивным цезием.

Результаты: Представлен аналитический обзор механизмов и способов защиты организма от внутреннего облучения радиоактивным цезием. Проведен сравнительный анализ декорпорирующих средств.

Выводы: Наиболее действенным механизмом ускорения выведения радиоцезия из организма и снижения уровня поглощенных доз является сорбция. Природные минералы, натуральные пектины и другие пищевые волокна, способные адсорбировать до 30–40 % радиоцезия, препятствуя их поступлению из ЖКТ в организм, обладают умеренно эффективным декорпорирующим действием. Ферроцианидные препараты, в том числе ферроцин, эффективность которых может достигать 99 %, занимают ведущее место в ряду испытанных препаратов-блокаторов всасывания ^{137}Cs . Важным является определение уровня поступления радиоцезия, при котором необходимо антидототерапевтическое вмешательство.

Остаются неизученными вопросы профилактики отдаленных последствий инкорпорации $^{134,137}\text{Cs}$, применения ферроцина при длительном поступлении ^{137}Cs в организм, поскольку он рекомендован для применения не более 30 суток.

Ключевые слова: цезий, радионуклиды, ионизирующая радиация, декорпорация, сорбенты, минералы, пектины, ферроцианиды

ABSTRACT

Purpose: To systematize literature and our own data on the accelerated elimination of radioactive cesium from the body, analysis of the problem on therapy and prophylaxis of cesium injuries.

Results: We present an analytical overview on the mechanisms of internal with radioactive cesium irradiation and corresponding protective means. A comparative analysis of decorporative preparations has been conducted.

Conclusions: The most effective mechanism for accelerated elimination of radiocaesium from the body and reducing the absorbed dose is sorption. Natural minerals, natural pectins and other foodstuff fibres are able to absorb up to 30–40 % of radioactive cesium, preventing its entering to blood circulation from the gastrointestinal tract. However their decorporative efficiency is not more than moderate. Ferrocyanide preparations, including ferrocyn, efficiency of which can reach 99 %, are leaders in the line of preparations tested as the blockers of ^{137}Cs intake.

It is important to determine the level of radiocaesium intake at which the antidotes intervention is necessary.

The problem of prevention of late consequences after prolonged ferrocyn use remains unexplored since it is recommended for use not longer than 30 days.

Key words: Caesium, radionuclide, ionizing radiation, incorporation, decorporation, sorbents, minerals, pectin, ferrocyanides

Радиоактивный цезий является одним из основных дозообразующих радионуклидов, попадающих в окружающую среду при радиационных инцидентах [1]. Высокая токсичность ^{137}Cs и его потенциальная опасность в плане радиогенных отдаленных последствий постоянно привлекают внимание радиобиологов. Данный обзор посвящен анализу достижений и проблем терапии и профилактики поражений радиоактивным цезием.

Способы защиты организма от внутреннего облучения радиоактивным цезием базируются на общих принципах профилактики и терапии радиоактивных поражений. Они направлены на предотвращение всасывания радионуклида внутрь орга-

низма, удаление нерезорбированной доли из первичного депо, блокирование инкорпорации и стимуляцию выведения из внутренней среды организма. Средства профилактики и терапии разрабатываются и создаются на основе механизмов изотопного разбавления, ионного обмена (создания конкурентных отношений), комплексообразования и адсорбции (рис. 1) [2, 3].

Механизм изотопного разбавления основан на предотвращении фиксации радиоактивного изотопа во внутренних органах стабильным изотопом путем метаболической конкуренции. Эффективность рассматриваемой группы препаратов-антидотов может быть высокой только при их применении непосред-

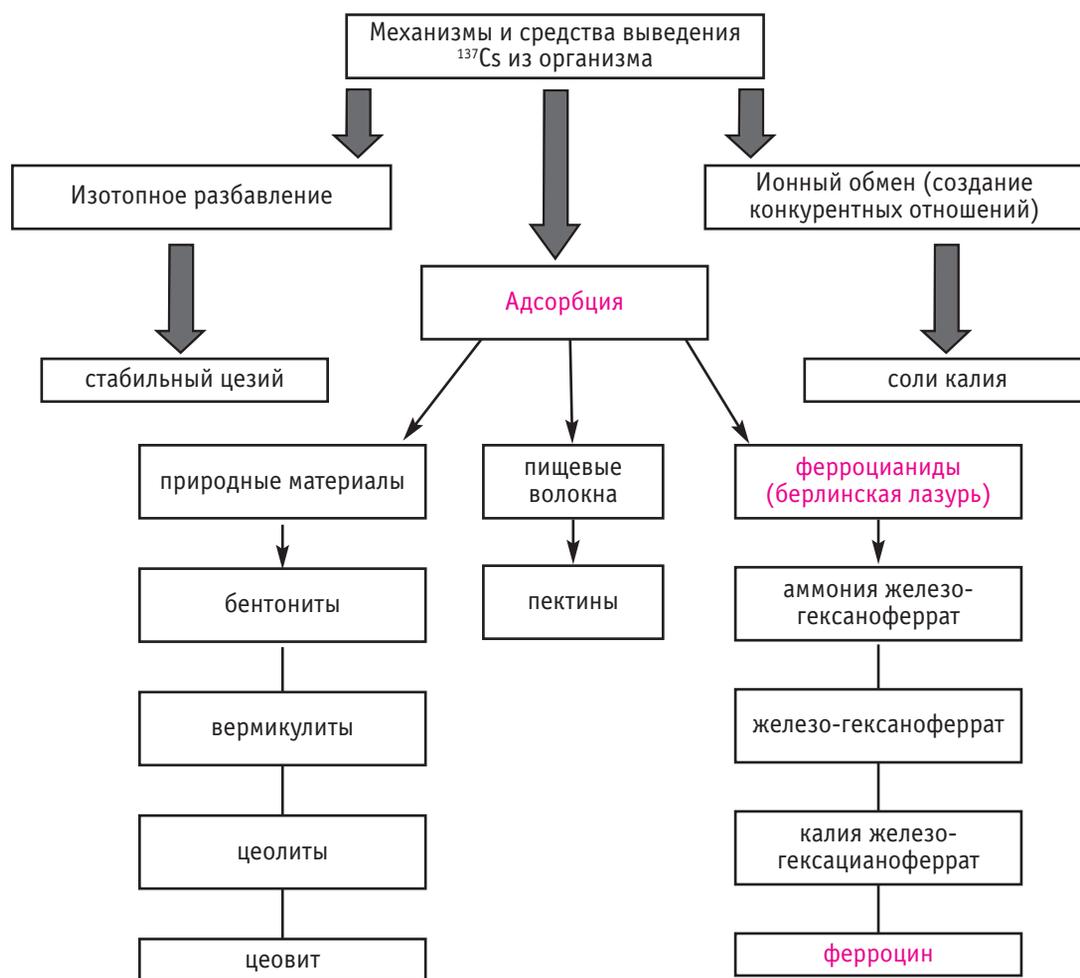


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая механизмы и средства выведения ^{137}Cs из организма. Красным шрифтом обозначен наиболее эффективный способ декорпорации радионуклида

ственно после поступления внутрь радиоактивных изотопов или с профилактической целью [4].

Введение стабильного цезия лабораторным животным не дало положительных результатов в плане ускорения выведения радиоактивного цезия [5]. Суммарное выведение ^{134}Cs у крыс, получавших стабильный цезий в течение 20 дней, всего на 10 % превышало экскрецию радионуклида у контрольных животных [6].

В.С. Балабуха в 1962 г. указывала на то, что данный способ не может иметь практического значения для декорпорации ^{137}Cs [7]. Экспериментальные данные, представленные в 1991 г., подтвердили эти выводы. При ежедневном пероральном введении овцам, пасущимся на пастбище, загрязненном ^{137}Cs , по 500 мг $^{133}\text{CsCl}$ через 6 суток наблюдали снижение усвоения ^{137}Cs на 17 %. Стабильный цезий не изменил скорость выведения радиоцезия из организма [8]. При использовании метода изотопного разбавле-

ния, суть которого сводится к модифицирующему влиянию на обмен радионуклидов их стабильных аналогов, эффект для ^{137}Cs оказался мало значимым.

Механизм ионного антагонизма основан на вытеснении из тканей поступивших в них радиоактивных веществ [4]. Для создания конкурентных отношений в метаболизме цезия применяли добавление в диету солей калия – аналога цезия. В исследованиях Mraz и др. (1957) на крысах показано, что экскреция ^{134}Cs у животных, получавших с пищей KCl , была выше ~ в 10 раз на 3-и сут и ~ в 2,8 раз на 7-е сут, чем у крыс, содержащихся на обедненной калием диете. Количество добавленного калия (0,3–1,2 %) большого значения не имело [цит. по 7]. По данным Ю.Ф. Коваль, применение в течение длительного времени 5 % калия в диете снизило накопление ^{137}Cs в 2 раза по сравнению с контрольным уровнем (1 % калия в диете) и увеличило скорость выведения ^{137}Cs из организма крыс [9].

Недостаточное количество калия в корме увеличивало поглощение ^{137}Cs тканями и уменьшало выведение его с мочой и калом у свиней. У овец концентрация и относительное содержание ^{137}Cs в органах значительно ниже, чем у других видов животных. Причиной этого, наряду с особенностью пищеварительного аппарата и физиологией пищеварения овцы, является высокое содержание калия в природных растительных кормах, в частности, в распространенной полевой траве тимофеевке [10, 11].

Поступление калия с пищей и жидкостями в организм взрослого человека составляет 1,4–6,5 г в сутки [10]. При загрязнении пищевых продуктов радиоактивным цезием содержание калия в суточном рационе не должно быть ниже 4 г [12].

Однозарядные ионы цезия не образуют прочные связи с хелатными комплексообразователями, поэтому поиск и применение специфических комплексонов для ускорения выведения радиоактивного цезия из организма не может привести к положительному результату [13, 14].

Высокий (100 %) уровень всасывания цезия из ЖКТ и процессы его метаболизма в организме (перемещение, поступление в просвет кишечника и реабсорбция) позволяют наиболее эффективно использовать для поглощения радиоактивного цезия и снижения его всасывания из ЖКТ механизм ионообменной сорбции или её сочетания с комплексообразованием [4, 15]. В 50-х гг. XX века Mraz et al. (1957 г.) предприняли попытки применения добавок в корм крыс различных **сорбентов природного происхождения** (бентонит, вермикулит) и их комбинаций с другими сорбирующими веществами с целью изучения их влияния на экскрецию ^{134}Cs . Общая экскреция увеличивалась, главным образом, за счет увеличения выделения цезия с калом [цит. по 7].

После Чернобыльской аварии исследователи Великобритании, скандинавских стран и СССР вновь обратили внимание на природные минералы, содержащиеся в кристаллической решетке участки для катионов, которые с высоким сродством связывают цезий, с целью выяснения возможности с их помощью предотвратить поступление радиоцезия в организм сельскохозяйственных животных. Были проведены экспериментальные и широкомасштабные натурные исследования в зонах с повышенным содержанием радиоцезия на пастбищах (сельскохозяйственных угодьях).

Бентонит — природный глинистый минерал, имеющий свойство разбухать при гидратации (в 14–16 раз). Существуют два типа бентонитов: кальциевый и натриевый. Кристаллическая решетка бентонита представляет собой трехслойные пакеты, связанные между собой обменными катионами (Na, Ca,

Mg, K) и водой. Наличие изоморфных замещений, огромная удельная поверхность (до 600–800 м²/г) и лёгкость проникновения ионов в межпакетное пространство обуславливает значительную ёмкость катионного обмена (80–150 ммоль экв/100 г).

При скармливании 23–46 г бентонита в день северным оленям в течение 21 дня содержание ^{137}Cs в крови уменьшалось на 80 %, экскреция с мочой — на 90 % [16]. Применение бентонита в дозах 25, 50 и 100 г/сут в течение 6 недель уменьшило концентрацию ^{137}Cs в крови телят северных оленей на 35, 75 и 80 % соответственно. Сокращение содержания радионуклида в моче на 47 и 85 % было достигнуто при применении 25 и 100 г/сут соответственно [17].

При добавке в рацион овец 50 г/сут бентонита абсорбцию радиоцезия в организм овец удалось снизить на 25 % [18] и на 10 % [19]. При этом на минеральный обмен и пищеварение введение бентонита в течение двух периодов по 4 недели существенного влияния не оказало [18].

При использовании 250, 500 и 750 г бентонита в сутки с загрязненным ^{137}Cs сеном снижение перехода радионуклида в молоко сельскохозяйственных животных составило 33, 77 и 68 % соответственно [18]. Бентонит (6 % в суточном рационе) снизил содержание ^{137}Cs в молоке коров на 19 % [20].

В Великобритании летом 1987 г. для предотвращения поступления радиоцезия в организм животных разбрасывали бентонит по 80 г/м² однократно и повторно через 6 дней. Овцы поедали препарат вместе с растительностью. Через месяц снижение концентрации ^{137}Cs при одно- и двукратной обработке пастбища бентонитом составило в молоке 30 и 75 %, в мышцах — 15 и 40 % соответственно [21].

Вермикулит — минерал из группы гидрослюд, имеющих слоистую структуру, который образуется в земной коре и содержит окиси кальция, магния, калия, алюминия, железа, кремния. Крупные пластинчатые кристаллы золотисто-жёлтого или бурого цвета — продукт гидролиза и последующего выветривания тёмных слюд биотита и флогопита — обладают высокими сорбционными свойствами.

Эффективность выведения ^{137}Cs вермикулитом из организма кроликов, содержащихся в течение 30 суток на загрязнённом радионуклидом разнотравье, составила 64, 74, 75 и 81 % при концентрации сорбента в рационе 1, 2, 3 и 5 % соответственно [22]. Показано снижение содержания цезия в молоке овец на 60 и 85 % при добавлении в рацион 30 и 60 г/сут вермикулита [23].

Цеолиты относятся к группе алюмосиликатных минералов, отличающихся правильной пространственной структурой. При сильном и быстром нагревании они вспучиваются с образованием пузырчатого

го стекла. Открытая каркасно-полостная структура цеолитов $[AlSi]O_4^-$ имеет отрицательный заряд, компенсирующийся противоионами (катионами металлов, аммония, алкиламмония и других ионов, введенных по механизму ионного обмена) и легко дегидратирующимися молекулами воды. Кристаллическая структура цеолитов предполагает потенциальную возможность в сорбции цезия [24, 25].

В экспериментах на мышах линии С57ВL6 при применении различных схем введения цеолитов Пегасского, Шивуртуйского, Холинского, Хонгуруу и Болгарского месторождений снижение содержания радиоцезия в различных органах составило от 28 до 70 % [26].

При ежедневном добавлении в рацион крыс-самцов линии Вистар цеолита Холинского месторождения в количестве 6 % от сухой массы корма после однократного перорального введения хлористого ^{137}Cs экскреция радионуклида с калом на 1, 2 и 3-и сутки возрастала в 4, 10 и 14 раз соответственно. В последующие дни интенсивность выведения радионуклида снижалась. При использовании рациона с цеолитом было отмечено более активное снижение удельной радиоактивности крови, кишечника и пейеровых бляшек, что способствовало сохранению их структуры [27].

Снижение содержания радиоактивного цезия в молоке коров при 2 и 4 % обогащении их рациона цеолитом Шивуртуйского месторождения соответственно составило 19,4 и 35,7 % [28]. Ежедневное добавление к пище крыс-самцов линии Вистар кудюрита, цеолита или опалита (6 % от сухой массы корма) после перорального введения ^{137}Cs увеличило суммарное выведение ^{137}Cs с экскрементами за первые 3 сут до 31, 28,7 и 24,5 % от введенного количества соответственно при 18,4 % в контроле [29]. При обогащении в течение 10–25 суток рациона кроликов, загрязненного ^{137}Cs , силикатами (5 % от состава комбикорма) эффективность выведения радионуклида составила: хумолитом – 5–33, цеолитом – 20–41, сапонитом – 11–55, палыгорскитом – 55–94 % [22]. Эффективность добавления в рацион крыс клиноптилолита в дозе 9 мг/кг за 4 суток до введения ^{137}Cs составила 46 %. При одновременном введении с радионуклидом клиноптилолит не оказал защитного действия [30]. Эффективность выведения ^{134}Cs и ^{137}Cs шивуртинном (80–90 % клиноптилолита, 3–5 % монтмориллонита) исследована на добровольцах в Красногорском районе Брянской области в июле и декабре 1992 г. В результате ежедневного двукратного приема по 5,0 г сорбента через 7–11 дней содержание радионуклидов в организме снизилось на 18,3–24,2 % [31].

Обогащение кормов кур глинистым минералом цеовитом, содержащим гидратированный силикат

алюминия, за 5 суток до введения ^{134}Cs позволило снизить на третьи сутки концентрацию радионуклида в тканях кур на 30–48 % и на 35–71 % при содержании цеовита в рационе в количестве 4–7 и 10 % соответственно. Цеовит, в количестве 6 % от рациона, за два месяца исследований сорбировал 25–35 % ^{134}Cs , присутствовавшего в кормах кур и кроликов [32].

В некоторых работах указывается на возможность влияния бентонита на пищеварение и минеральный баланс у жвачных [33, 34]. Результаты других исследований не показали существенного влияния на минеральный обмен и пищеварение введения бентонита в рацион овец (по 50 г на животное в течение двух периодов по 4 недели) [18].

Длительное обогащение шивуртуинном рациона свиней (8 % сухого вещества) отрицательно воздействовало на качество мяса. Скармливание его крысам вызвало изменения липидного обмена и морфологические изменения стенки желудочно-кишечного тракта, печени и почек [35]. Добавление в рацион крыс-самцов линии Вистар цеолита и диатомита (6 % от сухой массы корма) сопровождалось развитием дистрофических процессов в печени [36].

Эффективность применения природных минералов, по данным большинства исследований, составляет 30–60 %. Согласно классификации Л.А. Ильина, эти вещества обладают умеренно эффективным декорпорирующим действием [2]. Чтобы достигнуть значительного уменьшения содержания цезия в организме цеолиты требуются в больших количествах [37, 38].

Большое внимание при изучении декорпорации радиоцезия уделено **пищевым волокнам** и, в том числе, пектинам.

Пектины – высокомолекулярные полисахариды с молекулярной массой от 50000 до 150000, в основе молекул которых цепь из остатков α -D-галактуроновой кислоты. Пектины являются природными продуктами и не оказывают токсического влияния на организм человека [39]. Функциональные свойства (сорбционная и комплексообразующая способность) пектина во многом обусловлены степенью этерификации галактуроновой кислоты метильными ($R-CH_3$), карбоксильными ($R-COOH$) и метоксильными ($R-COO-CH_3$) группами, что определяет различия в сорбционной и водоудерживающей способности различных видов пектина.

Высокоэтерифицированные пектины (степень этерификации более 50 %) обладают способностью к желированию, студнеобразованию и имеют высокую молекулярную массу (яблочный, цитрусовый). Обволакивая кишечную стенку, они снижают всасывание молекул высокотоксичных веществ посредством механизма гельфильтрации. Низкоэтерифицирован-

ные пектины (степень этерификации менее 50 %) за счет деметоксилирования и превращения в полигалактуроновую кислоту образуют в организме нерастворимые комплексы с металлами (пектинаты), которые не всасываются через слизистую ЖКТ и выделяются из организма с калом. Чем меньше степень этерификации полимерной молекулы пектина, тем больше способность пектина связывать металлы и радионуклиды [39, 40].

Пектины могут связывать металлы, поступающие извне, и предупреждать вторичную резорбцию при их попадании в ЖКТ с желчью. Микроорганизмы кишечника частично гидролизуют пектиновые вещества с образованием галактуроновых кислот, которые реабсорбируются в кишечнике и попадают в кровяное русло. Карбоксильные и гидроксильные группы могут связывать радионуклиды в крови и способствовать их выходу из депо с последующим выведением с мочой. Они обладают комплексообразующей способностью по отношению к цезию наряду с другими радионуклидами [41]. Адсорбционные свойства пектинов в отношении ^{137}Cs связаны с тем, что пектины в ЖКТ задерживают воду и способствуют образованию кала, препятствуя резорбции цезия в водной среде из ЖКТ в организм.

В экспериментах на крысах исследовали цитрусовый, яблочный или амидированный пектины в дозах 20 и 40 мг на крысу через 30 сек после однократного внутрижелудочного введения хлорида цезия. При однократном введении их сорбционные свойства, оцененные через 6 суток на основании определения ^{137}Cs в мышцах и тушках без органов, не выявлены. Это объясняется авторами тем, что цезий, как одновалентный катион, не образует устойчивых соединений с COOH -группами [42].

По данным В.С. Калистратовой и соавт., при однократном пероральном введении ^{137}Cs рацион, обогащенный цитрусовым пектином (степень этерификации 62–64 %) в количестве 250 мг/крысу в сутки, также не оказал влияния на уровни накопления и скорость выведения ^{137}Cs из организма. При хроническом (в течение 2 месяцев) поступлении ^{137}Cs и назначении пектина с 15 до 60 суток исследования установлено достоверное снижение содержания радионуклида в организме крыс на 30–40 % по сравнению с контролем. В рацион беременных крыс пектин и ^{137}Cs вводился с 14 суток беременности (начало периода органогенеза) и в течение всего периода лактации, крысятам – с 18–21 суточного возраста. С 40 суток наблюдения уровни накопления ^{137}Cs в организме крыс и крысят, рацион которых обогащался пектином, оказался на 20–35 % ниже, чем у одновозрастных контрольных животных. На основании выполненных исследований сделано заключение о воз-

можности снижения дозы облучения от инкорпорированного ^{137}Cs с помощью пектина у населения, проживающего в районах жесткого контроля, в том числе у беременных женщин, кормящих матерей и детей [43, 44].

В эксперименте на крысах применяли разнообразные пектины: цитрусовый, яблочный, свекловичный, из зостеры, а также модифицированные – высоко-, средне- и низкоэтерифицированные, в дозе 400 мг на крысу. Снижение накопления радиоактивного цезия составило от 10 до 30 % в зависимости от вида пектина [12, 45].

Согласно рекомендациям, физиологический уровень потребления пектинов (в том числе детьми) составляет 2–3 г/сутки. Для повышения эффективности предотвращения всасывания радионуклидов возможно повышение их дозы до 10–15 г/сут [12].

Исследовали декорпорирующие ^{137}Cs свойства пектин-витаминного препарата (PVP) из отходов переработки цитрусовых, содержащего клетчатку, смесь пектината кальция и карбозоля, витамина P, флавоноидов (кверцетин, рутин), витамины B_1 , B_2 , C, PP (смесь никотиновой кислоты и никотинамида) и ряд микроэлементов. Препаратом в дозе 350 мг/крысу ежедневно обогащали рацион крыс, начиная за неделю до введения в рацион ^{137}Cs . Установлено, что на 30-й день (при ежедневном введении в пищу PVP и ^{137}Cs), содержание ^{137}Cs в организме животных оказалось на 27 % меньше, чем в контроле ($p < 0,05$) [46].

В экспериментах также установлено, что потребление лабораторными животными дальневосточной бурой ламинарии и продуктов из нее снижает накопление ^{137}Cs на 17–20 % [47]. Пищевые волокна из люцерны снижают содержание ^{137}Cs на 30–32 % [48].

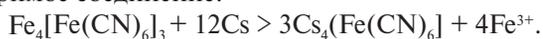
Таким образом, натуральные пектины и другие пищевые волокна способны адсорбировать до 30–40 % радиоцезия, препятствуя его поступлению из ЖКТ в организм [49] т.е. так же, как и природные минералы, они обладают умеренно эффективным декорпорирующим действием [2].

В качестве антидота радиоцезия в 60-х гг. XX в. начали изучать соединения берлинской лазури, которые состоят из гексациановой части (комплексный ион $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$) и поливалентных катионов, таких как железо, никель, медь или кобальт др.

Ферроцианиды (гексацианоферраты) являются сильным связывающим агентом для цезия за счет обмена иона цезия на моновалентный катион. Впервые защитный эффект ферроцианидов обнаружил *Nigrovic V* [50, 51] Существует целый ряд ферроцианидов, которые снижают загрязнения радиоцезием: железо-гексацианоферрат аммония $\text{NH}_4\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, железо-гексацианоферрат калия $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, железо-гексацианоферрат $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ и др. [52].

Способность этих соединений связывать цезий объясняется физико-химическими свойствами ячеек кристаллической решетки, которые имеют кубическую форму. В центре ячеек находится участвующий в обменной реакции катион (Na^+ , K^+ или NH_4^+), который может обмениваться на ион щелочного металла, особенно Cs^+ . Известно, что степень связывания щелочных металлов в эти комплексы растет с увеличением ионного радиуса для $\text{Na}:\text{K}:\text{Rb}:\text{Cs} = 1:10:1000:10000$. Особое сродство к цезию не позволяет ожидать «выкачивания» K и Na из организма при использовании ферроцианидов [53].

Связывание цезия происходит в пределах физиологического диапазона рН кишечника и в жидких средах с ионным составом, характерным для процесса пищеварения у животных и человека. Ферроцианиды в составе препаратов или продуктов питания избирательно связывают радионуклиды цезия, поступившие в пищеварительный тракт как экзогенно (с пищей, водой, воздухом), так и эндогенно (с желчью и соками кишечника), превращая их в нерастворимое соединение:



Обратное всасывание радионуклида из кишечника в кровь блокируется, выведение его с калом увеличивается.

В водных средах ферроцианиды образуют коллоиды, размер частиц которых (5–50 мкм) важен для создания большей площади поверхности при связывании цезия. Коллоидные частицы ферроцианидов имеют слишком большие размеры и не могут абсорбироваться, поэтому цезий, связанный с ферроцианидами, не поглощается, а выводится с фекалиями [52].

Коллоидный раствор ферроцианида железа отличается более высокой скоростью протекания реакции абсорбции и успешнее поглощает радиоцезий, чем нерастворимые формы этого вещества. Введение в желудок крыс по 10–20 мг нерастворимого ферроцианида железа сразу после поступления ^{137}Cs снижает уровень накопления его в мышцах на 77–95 %. Применение коллоидно-растворимой формы в виде пептизирующегося порошка (10 мг) обеспечивало практически полное поглощение ^{137}Cs в ЖКТ (рис. 2) [54]. Повышение эффективности действия коллоидно-растворимых форм ферроцианидов обусловлено увеличением удельной поверхности этих сорбентов в результате диспергирования их частиц [55–57].

Влияние разных видов ферроцианидов на снижение содержания радиоцезия в организмах изучали на различных видах животных: лабораторных крысах, крупном рогатом скоте, овцах, свиньях, козах, северных оленях, птицах. Широкомасштабные исследования проводились на территориях, загрязненных радиоцезием после аварии на Чернобыльской АЭС, в

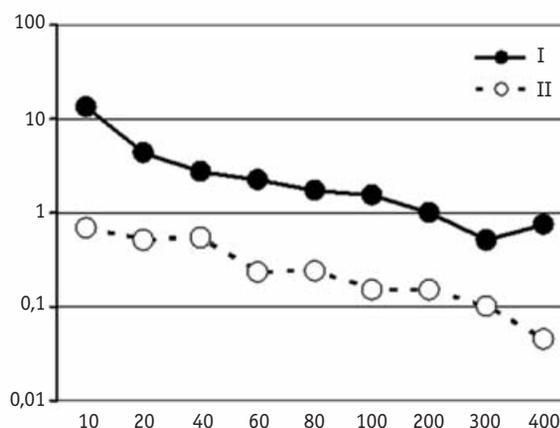


Рис. 2. Зависимость содержания ^{137}Cs в мышцах крыс после внутрижелудочного введения нерастворимого (I) и коллоидно-растворимого (II) ферроцианида железа сразу после поступления радионуклида от дозы препарата [по данным 54]. По оси абсцисс — доза препаратов, мг/животное. По оси ординат — % от контроля

России, Белоруссии, Украине, Норвегии, Швейцарии и других европейских странах [53].

Первые же наблюдения показали положительные результаты применения ферроцианидов. Как в лабораторных, так и в полевых исследованиях аммониевый гексацианоферрат (АГЦФ) был в 500–1000 раз эффективнее, чем бентонит той же массы [58, 59].

Теоретически в 1 г АГЦФ точек связывания цезия достаточно для связывания $9,7 \times 10^{10}$ Бк ^{137}Cs или $1,3 \times 10^{12}$ Бк ^{134}Cs . Показана устойчивость АГЦФ в широком диапазоне рН = 1 – 11, отсутствие токсичности и влияния на какие-либо физиологические процессы. АГЦФ не разлагается и не всасывается в пищеварительном тракте животных, что показано контролем уровня тиоцианатов в средах организма при использовании препаратов, меченных ^{14}C , ^{59}Fe . Полулетальная доза АГЦФ для мышей — 5 г/кг веса [53, 60].

Введение 1 г/сут АГЦФ уменьшало содержание ^{137}Cs на 87 % в баранине, 2 г/сут — на 90 % у телят и свиней, 3 г/сут — на 80–90 % в молоке и на 78 % в мясе коров. Включение соли Гизе (АГЦФ с 36 % NH_4Cl) по 2 г/голову в рацион овец, выпасаемых на загрязненных радиоцезием пастбищах, снизило радиоактивность мяса в 3 раза за 6 недель. Ежедневное двукратное назначение 1,5 г/голову этого препарата коровам на фоне «грязного» рациона (60 кБк/сут) через 4 недели снизило содержание радиоцезия на 85 % [61]. Назначение с водой 5 г берлинской лазури овцам через два месяца выдерживания их на корме, загрязненном радиоцезием, позволило через 23 дня снизить концентрацию ^{137}Cs в молоке на 85 % по сравнению с контролем [62].

Положительный эффект был достигнут на телятах северного оленя при дозах АГЦФ 1 мг/кг веса в сутки. Зависимое от дозы уменьшение содержания ^{137}Cs в моче происходило при дозах до 700 мг/сут, в крови максимальный эффект достигался уже при 150 мг/сут (3 мг/кг). С использованием АГЦФ в дозах от 50 до 1500 мг/сут показано, что суточная доза 100 мг ферроцианида достаточна северному оленю для предотвращения усвоения ^{137}Cs из лишайника. Через 42 дня по достижении равновесного состояния ^{137}Cs в крови 6–12-месячных телят северного оленя введение АГЦФ в рацион увеличило экскрецию цезия с калом. В последующие 3–4 недели концентрация ^{137}Cs в моче снизилась на 85–90 %. В зависимости от дозы АГЦФ (50, 150 и 1500 мг/сут) концентрация ^{137}Cs в крови уменьшилась на 60, 87 и 93 % соответственно [17]. В этой же работе сообщается о том, что в 1989 году в Норвегии в концентратах для молочных животных бентонит заменили на АГЦФ (1 г/кг концентрата). Это позволило снизить содержание ^{137}Cs в молоке коз на 90–95 % при скармливании 0,5 кг концентратов в сутки.

Успешными оказались и испытания в 1988 году блоков солей-лизунцов с включением 2,5 % АГЦФ на овцах (к концу сезона снижение содержания ^{137}Cs составило 75 % по сравнению с контролем). В первые послеаварийные годы в Норвегии были предложены внутрирубцовые болюсы, состоящие из 15 % АГЦФ, 15 % пчелиного воска и 70 % сернокислого бария. Болюсы, введенные перорально, задерживались в рубце желудка жвачных животных, обеспечивая продолжительную подачу сорбентов в течение недель и месяцев после введения ^{137}Cs . Болюсы применяли также на пасущихся козах и овцах.

В 1 л молока коз, которые получили болюсы, в течение 45 суток содержалось 1,5–2 % от количества орально вводимого хлорида ^{137}Cs , тогда как в контроле – 10 %. В 4-х недельном эксперименте с овцами на пастбище с 3,0 кБк/кг ^{137}Cs в растительности животным ввели по два болюса с 5 г АГЦФ каждый. У подопытных овец концентрация ^{137}Cs уменьшилась за следующие три недели на 50 %. Выведение ^{137}Cs из организма овец, наблюдавшихся в течение 8 недель, описано двухкамерной моделью, где 75 % экскретировалось с полупериодом 12 суток, а 25 % – 35 суток [63], что сравнимо с данными, полученными в Великобритании для овец, переведенных с загрязненных на чистые пастбища [64].

В большинстве литературных источников констатируется уменьшение перехода ^{137}Cs в продукцию животноводства при использовании естественных или искусственных сорбентов. Однако величина эффекта колеблется в очень широких пределах (от 15–20 до 83–88 %) в зависимости от различий усло-

вий применения, видов препаратов, видов продукции и животных [53].

Из всех испытанных препаратов-блокаторов всасывания ^{137}Cs ведущее место по эффективности занимает ферроцин – неорганический катионит, смесь из 95 % железо-гексацианоферрата $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ и 5 % железо-гексацианоферрата калия $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Он представляет собой мелкодисперсный порошок темносинего цвета [2,52].

Препарат испытан в острых и хронических исследованиях на лабораторных и сельскохозяйственных животных, в клинических и натуральных наблюдениях на людях.

Описан случай клинического применения ферроцина. Женщине с содержанием ^{137}Cs в теле в количестве 500 мкКи назначение внутрь ферроцина по 1 г три раза в день уменьшило дозу внутреннего облучения более чем в два раза. Реакций со стороны внутренних органов не отмечено [4]. Берлинскую лазурь (препарат «Радиогардас») применяли при загрязнении ^{137}Cs людей, пострадавших в бразильском инциденте в результате разгерметизации цилиндра с общей активностью 50,9 ТБк. Дозы препарата для взрослых и детей составили 1–10 и 1–1,5 г/сут соответственно. Применение препарата позволило увеличить выделение цезия с калом в 2–4 раза, не уменьшая концентрации его в моче. Отмечено, что увеличение дозы берлинской лазури способствовало большему выведению радионуклида с фекалиями [65, 66].

По данным разных авторов эффективность ферроцина против накопления в организме радиоактивного цезия составила от 70 до 99 % [67, 67]. Согласно классификации Л.А. Ильина, такая эффективность считается значительной [2].

Механический, двигательный и низкотемпературный стрессы понижали эффективность ферроцина до 63–93 % [69].

В составе пищевого продукта эффективность препарата несколько возрастает в связи с увеличением площади контакта ферроцина и радиоактивного цезия. Оптимальная доза препарата – 50 мг на крысу и 3 г на человека – обеспечивает 95–99 % снижение всасывания цезия (при профилактическом применении) и 3-кратное ускорение выведения радионуклида (при лечебном применении) [47]. Ферроцин разрешен для клинического использования в качестве сорбента цезия и рубидия приказом № 292 Минздрава РФ от 27.10.95. Он входит в состав индивидуальной аптечки для персонала предприятий атомной энергетики и в состав аптечки для населения районов, прилегающих к предприятиям атомной энергетики [41].

Разработанные норвежскими учеными болюсы с ферроцином были применены на Украине и в Белоруссии в 90-е годы для снижения содержания радиоцезия в мясе и молоке коров. Эффективность их использования составила 67–84 % [52].

Комплексные исследования ферроцианидных препаратов: ферроцин-2, бифеж и ЦИИОМ были проведены на сельскохозяйственных животных рядом институтов России, Украины и Белоруссии [53].

Ферроцин-2 – аналог ферроцина с сорбционной активностью 80–90 % разработан в Пермском политехническом институте. Бифеж (биологический ферроцианид железа) – калиевая форма железо-гексацианоферрата, нанесенная химическим способом на целлюлозную основу (опилки), разработан в УНИИ-ХИМ НПО «Кристалл» (Екатеринбург). Испытанные партии препарата имели фракционный состав 0,1–1,0 мм, содержание ферроцианид-иона – 70 мг/г. Сорбционная способность – не менее 95 %. ЦИИОМ – калиевая форма железо-гексацианоферрата, нанесенная путем импрегирования на древесные опилки лиственных пород. Изготовлен в Институте механики металлополимерных систем АН Белоруссии (Гомель). Фракционный состав 0,5–2,0 мм. Сорбционная способность – не менее 95 %. Согласно техническому описанию, препараты устойчивы в широком диапазоне pH, не разлагаются в желудочно-кишечном тракте и не оказывают токсического и побочного действия на организм животных. Основным функциональным отличием препаратов является величина сорбирующей поверхности макрочастиц (максимальная у ЦИИОМа и минимальная у ферроцина) и количество действующего начала на единицу массы препарата (ферроцин – 100 %, бифеж – 10 % и ЦИИОМ – 3 %) [53].

Исследуемые животные находились на стойловом содержании: крупный рогатый скот – на привя-

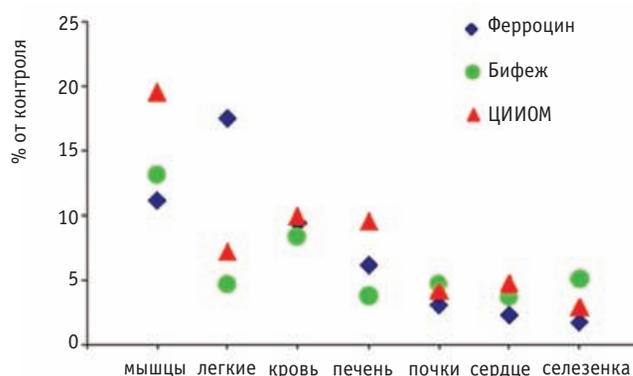


Рис. 3. Концентрация ¹³⁷Cs в органах и тканях овец, получавших ферроцин, бифеж и ЦИИОМ в дозе 1 г/сутки (по данным [53])

зи, овцы – в клетках по 3 особи. Контролируемый рацион: сено, комбикорм и поваренная соль. Сено заготавливалось на полигоне «Чистоголовка», находящемся в 4 км от Чернобыльской АЭС в шлейфе топливной формы радиоактивных выпадений (высокоактивные частички ядерного топлива разрушенного реактора). Концентрация радиоцезия в сене варьировала от 10 до 180 кБк/кг в разных сериях исследований. Концентрация ¹³⁷Cs в комбикорме не превышала 0,65 кБк/кг. Ежедневно каждая особь крупного рогатого скота (КРС) получала 2 кг, овца – 0,3 кг комбикорма.

Ферроцин, бифеж и ЦИИОМ в дозе 1 г/сутки (из расчета на действующее вещество) вводились в комбикорм с 6, 10 и 22 дня соответственно после помещения животных на рацион, загрязненный ¹³⁷Cs, и в течение последующих 33 суток [53]. Данные, иллюстрирующие 90–98 % эффективность снижения исследованными препаратами концентрации ¹³⁷Cs в органах и тканях овец 2–3-х летнего возраста, представлены на рис. 3 и 4. Существенных различий между препаратами не отмечено.

После 6-дневного содержания лактирующих коров (12 особей 3–5 летнего возраста) на загрязненных ¹³⁷Cs кормах их рацион в течение 62 сут ежедневно обогащался ферроцином-2, бифежем или ЦИИОМ из расчета 12, 120 или 400 г/сут/голову соответственно (т.е. по 12 г действующего вещества на особь в сутки). В течение первых двух недель ежедневно, а в последующие сроки – еженедельно, от каждого животного отбирались пробы молока для гамма-спектрометрического анализа и оценивался суточный удой. Все исследованные препараты оказались эффективны одинаково. Минимальные значения активности молока в опытных группах были достигнуты на 14 сут применения ферроцианидов. После двух

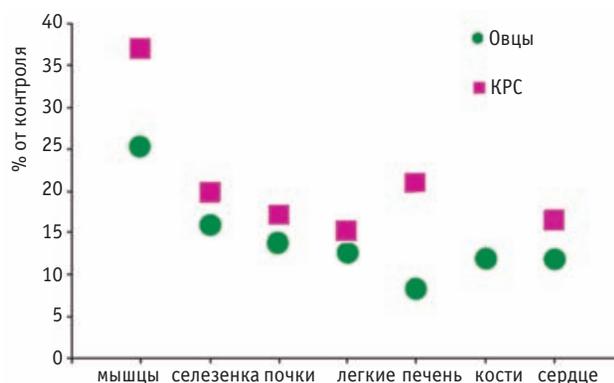


Рис. 4. Концентрация ¹³⁷Cs в органах и тканях овец и крупного рогатого скота через 2 месяца их содержания на контролируемом рационе и ежедневном обогащении комбикорма бифежем (по данным [53])

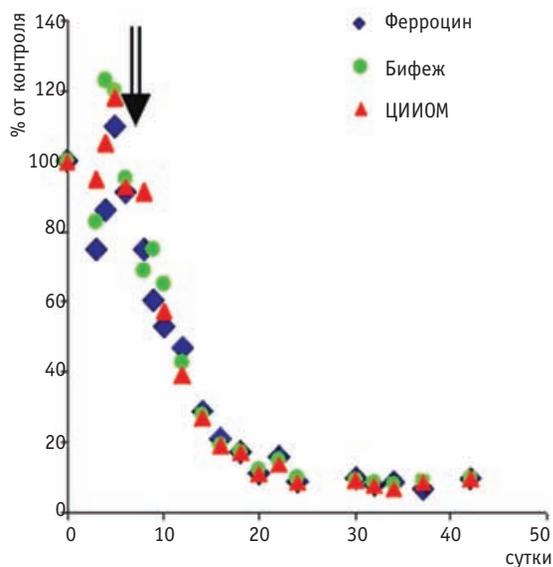


Рис. 5. Изменение концентрации ^{137}Cs в молоке коров, содержащихся на загрязненных ^{137}Cs кормах. Стрелкой указано время начала применения ферроцин содержащих препаратов [по данным 53]

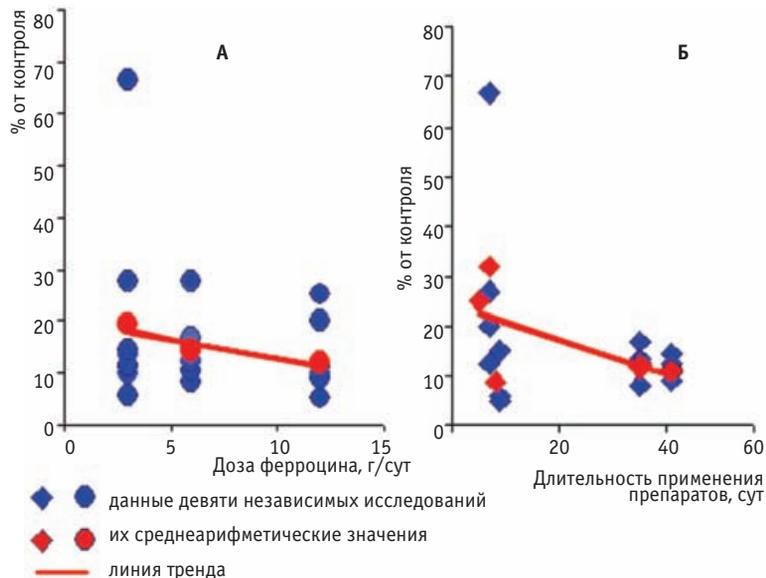


Рис. 6. Концентрации ^{137}Cs в молоке коров при применении ферроцианидных препаратов (ферроцин, бифеж, ЦИИОМ) в зависимости от дозы препаратов (А) и длительности их применения (Б) [по данным 53]

месяцев скармливания препаратов достигнуто 95–98 % снижение концентрации радиоцезия в молоке (рис. 5).

На рис. 6 представлены обобщенные результаты 9 независимых натуральных исследований эффективности ферроцин-содержащих препаратов (ферроцин, бифеж, ЦИИОМ). В российских, украинских и белорусских институтах изучали снижение концентрации ^{137}Cs в молоке коров в зависимости от дозы препаратов (рис. 6А) и длительности их назначения (рис. 6Б) при ежедневном поступлении в организм животных с рационом 18,5–84,1 кБк ^{137}Cs в сроки от 7 до 150 сут. Как видно на рисунке, эффективность ферроцин-содержащих препаратов в дозах 3, 6 и 12 г действующего вещества в сут к 30 суткам экспериментов достигает ~ 90 % при применении любого из указанных препаратов в каждой из трех доз.

Ферроцианидные препараты (ферроцин-2, бифеж и ЦИИОМ) являются эффективным средством снижения перехода радиоцезия из кормов в организм животных в условиях традиционного промышленно-производственного содержания крупного и мелкого рогатого скота. Применение этих сорбентов позволяет снизить концентрацию радиоцезия в молоке в 5–20 раз, в мясе – в 3–17 раз. Показано, что при определенных условиях достигается получение почти чистой продукции [53].

Существенных различий между испытанными препаратами в отношении эффективности их действия не выявлено. Они имеют практически одинаковый успех как ветеринарное защитное средство. Оп-

тимальные дозировки препаратов в пересчете на действующее вещество (ферроцин) не будут сильно отличаться от 6 г для коров и свиней и 3 г для овец [53].

Установлено, что основные клинико-физиологические и гематологические показатели животных, получавших ферроцианидные препараты, находились в пределах физиологических норм. Патологических изменений во внутренних органах овец и крупного рогатого скота обнаружено не было. Содержание тиоцианатов в плазме крови не превышало следовых количеств (10–15 мкмоль/л). Применение ферроцианидов в первые два месяца не вызвало изменения уровня тиреоидных гормонов в крови овец. На 4 и 5-м месяце наблюдали некоторую активацию функции щитовидной железы, что не имеет однозначного объяснения. Установлено, что мясомолочная продукция от животных, получавших препараты, соответствует санитарным нормам и не вызывает каких-либо негативных последствий у ее потребителей [53].

В соответствии с рекомендацией МАГАТЭ для мясного скота ферроцианиды требуются лишь в течение последних 1–2 месяцев перед убоем, в то время как молочным животным ферроцианиды должны вводиться ежедневно перорально или из депо (болусы), находящегося в пищеварительном тракте [52].

Среди современных энтеросорбентов из группы минеральных нерастворимых солей, которые в результате поверхностной сорбции и изоморфного осаждения могут в значительной степени предотвратить резорбцию радионуклидов из кишечника, веду-

шее место по эффективности занимает ферроцин. Препарат действует в относительно малых количествах и способен уменьшить всасывание цезия на 90–95 %. Он обладает терапевтической активностью в отношении цезия, и находящегося в ЖКТ, и уже всосавшегося в кровь, поскольку в процессе его метаболизма 20–25 % активности в сутки выделяются в просвет кишечника, где может быть связано ферроцином и выведено с калом. Это позволяет использовать ферроцин и в отдаленные сроки после однократного поступления и при хронической интоксикации, увеличивая выведение депонированного в организме радиоцезия, однако с меньшей эффективностью [4].

В исследованиях В.Н. Корзуна на белых крысах была оценена специфическая эффективность и биологическое действие альгината натрия (800 мг), ферроцина (50 мг), метионина (224 мг), фосфорнокислого кальция (253 мг) или их сочетаний, назначаемых ежедневно в течение двух лет при одновременном ежедневном алиментарном поступлении смеси ^{137}Cs и ^{90}Sr (по 0,5 и 0,15 мкКи). Поглощенная доза за 720 дней составила порядка 3 Гр на все тело и 20 Гр на скелет. Назначение ферроцина позволило снизить поглощенную дозу от ^{137}Cs на все тело до 7 %, а при назначении альгината от ^{90}Sr в скелете – до 30 % от контроля. Метионин не влиял на формирование поглощенных доз [47].

Продолжительность жизни (ПЖ) крыс биологического контроля составила 783 ± 23 сут (рис. 7). Инкорпорация радионуклидов не сократила ПЖ животных (766 ± 27 сут). Назначение ферроцина сократило ПЖ до 707 ± 21 сут, что объясняется проявлением общего токсического действия этого соединения на организм [2].

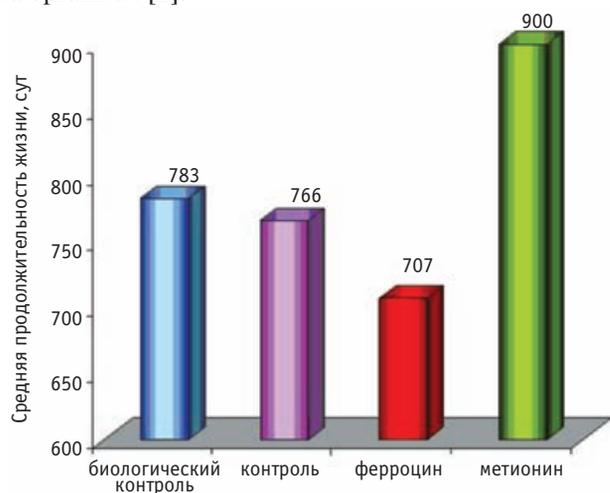


Рис. 7. Продолжительность жизни крыс в условиях хронического поступления ^{137}Cs и ^{90}Sr и применения защитных средств [по данным 47]

Анализ данных по ферроцину и метионину показал парадоксальную зависимость: чем менее эффективно защитное средство по снижению поглощенной дозы, тем оно более действенно в плане биологической эффективности по показателю продолжительности жизни.

Увеличение продолжительности жизни животных при назначении метионина до 900 ± 22 сут, возможно, обусловлено его антиоксидантными свойствами, доказанными вольтамперометрическим и спектро-фотометрическим методами. Метионин, незаменимая серосодержащая аминокислота, в организме переходит в цистеин – предшественник глутатиона, т.е. аминокислоты, обладающей большей антиоксидантной активностью, чем метионин [70].

В другой серии экспериментов метионин при введении совместно с фосфорнокислым кальцием и ферроцином такого влияния не оказал и даже способствовал сокращению средней продолжительности жизни животных. Результаты данной работы не позволяют высказать однозначные суждения о биологической эффективности отдельных препаратов. Эти материалы следует рассматривать в качестве предварительных и сугубо ориентировочных, т.к. в экспериментах отсутствовали группы с введением ферроцина и метионина интактным животным и не было необходимых повторов [2]. К сожалению, дальнейшие исследования в этом направлении, представляющем большой научный интерес, не были предприняты.

Как было показано выше, наиболее эффективным средством для ускорения выведения из организма радиоактивных изотопов цезия является ферроцин. Однако препарат не рекомендован для длительного применения (более 30 суток). Имеются отдельные экспериментальные исследования, свидетельствующие о сокращении продолжительности жизни лабораторных животных при длительном применении ферроцина [71]. Кроме того, имеются сообщения об отсутствии эффекта ускорения выведения ^{137}Cs из организма человека при его содержании, не превышающем уровень 2ПГП_A [72].

Специальные исследования, проведенные после аварии на ЧАЭС на территории России, Белоруссии и Украины большими группами специалистов, были направлены на изучение различных аспектов применения ферроцина. Тем не менее, вопросы безопасности употребления в пищу мясомолочной продукции от животных, длительное время получавших с кормом ферроцин, и отдаленных медицинских последствий приема человеком лекарственных форм ферроцина не были решены. В мировой науке эти проблемы также не изучены должным образом.

При попадании ^{137}Cs на кожу применяют общие подходы для удаления радионуклидов путем исполь-

зования механических приемов: жидкостная обработка загрязненных участков кожных покровов, в том числе с использованием специальных моющих средств (препарат «Защита»), сочетающих ионообменную сорбцию и поверхностно-активную абсорбцию; иссечения тканей при комбинированных травмах кожных покровов.

В опытах на поросятах для дезактивации кожи использовали воду различной температуры. Судя по полученным результатам, четко выраженной зависимости эффекта очистки от температуры воды не прослеживается. Эффективность очистки кожи поросят, осуществленная мылом и водой через 15 мин и 2 ч после нанесения раствора $^{137}\text{CsNO}_3$ без изотопного носителя, составила 86 и 99 % от нанесенного количества соответственно [73].

В комплексе мероприятий по оказанию первой помощи при ранениях, сопровождаемых загрязнением ^{137}Cs , однозначно рекомендовано немедленное наложение жгута и дезактивация раны, включающая первичную хирургическую обработку [74]. В экспериментах на крысах проводили наложение резинового жгута выше голено-плюсневой сустава через 1 и 5 мин после подкожной инъекции раствора ^{137}Cs в области плюсны. Эффективность метода зависит от времени его применения. Содержание ^{137}Cs в органах и тканях крыс через 30 мин составило 1,7 и 57 % от контроля соответственно (в крови ^{137}Cs не зарегистрирован). Снятие жгута через 30 мин после наложения привело к восстановлению интенсивного поступления радионуклида в кровоток и резкому снижению его содержания в месте инъекции до ~15 и 2,5 % от введенного количества через 2 и 24 ч соответственно.

Использование ватно-марлевых тампонов для обработки загрязненных ^{137}Cs кожно-мышечных ран и ссадин в ранние сроки (1–5 мин) снижает содержание радионуклида в организме на 30–40 %. Применение тампонов, смоченных водой, в 1,5 раза эффективнее, чем сухих. Применение тампонов через 30 мин после нанесения на поверхность ран ^{137}Cs неэффективно в связи с его быстрым всасыванием внутрь организма [74].

Для дезактивации ран, загрязненных ^{137}Cs , в эксперименте на крысах использовали воду, физиологический раствор, 3 % H_2O_2 , 1 % раствор риванола, 1 и 3 % раствор мыла. Через 10 мин после загрязнения было удалено 25–40 % нанесенного количества радионуклида, 54–66 % ^{137}Cs было инкорпорировано. Остаточная активность в ране составляла 4,4–10 %. При обработке в более поздние сроки (через 30 мин) в организм успевало всосаться 80–87 % ^{137}Cs . Эффективность очистки составила 5–15 %. Преимущества какого-либо из испытанных средств не выявлено [75].

Промывание кожно-мышечных ран водой через 6 ч после загрязнения ^{137}Cs уменьшило содержание радионуклида в ране на 13 %. Эффективность применения комплексонов (2–3 % растворов CaNa_2 -ЭДТА, цитрата натрия, гексаметафосфата натрия, CaNa_3 -ДТПА) составила 13; 5,5; 5,8; 18; 26,5 % соответственно. Хирургическая обработка позволила удалить до 31 % активности [76].

В целях ограничения всасывания ^{137}Cs из кожно-мышечных ран и ссадин исследованы ферроцин и силикат магния, которые наносили на раневую поверхность в дозе 25–50 мг через 1 или 5 мин после ее загрязнения. Через 1 ч сорбент последовательно смывали тремя тампонами, смоченными дистиллированной водой, после чего поверхность обрабатывали сухим тампоном. Из двух исследованных сорбентов более эффективным оказался ферроцин. Присыпка порошком ферроцина раневой поверхности способствовало очищению раны от цезия, сорбируя его из раневого отделяемого. Через 24 ч после применения силиката магния на поверхности ссадины находилось 53,2 % нанесенного количества ^{137}Cs , после применения ферроцина – 94 %. Содержание ^{137}Cs в органах крыс, ссадины которых были обработаны ферроцином, было на 67 % ниже, чем у контрольных животных, и на 50 % ниже, чем у крыс, ссадины которых были обработаны силикатом магния [74].

По мнению ряда исследователей, любое превышение в пищевом рационе содержания долгоживущих радионуклидов требует применения защитных препаратов [77–79]. Вместе с тем, вопрос о целесообразности применения средств и способов ускорения выведения из организма инкорпорированных радиоактивных веществ должен решаться индивидуально с учетом вида и количества радиоактивного вещества, пути, времени и длительности его поступления, состояния пострадавшего и дозы облучения, количества пострадавших и предполагаемых последствий от инкорпорированных радионуклидов [80].

В случае, когда речь идет о хроническом поступлении ^{137}Cs в количествах, превышающих регламентные значения, назначение средств, снижающих резорбцию радионуклида, показано, но при соблюдении гарантии биологической безвредности применяемых средств профилактики при их длительном назначении пострадавшим контингентам, особенно детям. Вопрос о соотношении пользы ослабления радиологических последствий для определенной популяции и потомства и возможного ущерба для здоровья, обусловленного применением средств защиты от воздействия радиоактивных веществ, является принципиальным. До настоящего времени нет ни одной рекомендации в этом плане, которая бы всесторонне экспериментально-клиническое и социально-гигиеническое обоснование [3].

В заключение необходимо отметить, что в решении проблемы терапии и специфической профилактики поражений радиоактивным цезием получены несомненные достижения. Наиболее действенным механизмом ускорения выведения радионуклида из организма и снижения уровня поглощенных доз является сорбция. Природные минералы, натуральные пектины и другие пищевые волокна, способные адсорбировать до 30–40 % радиоцезия, препятствуя их поступлению из ЖКТ в организм, обладают умеренно эффективным декорпорирующим действием. Ферроцианидные препараты, в том числе ферроцин, эффективность которых может достигать 99 %, занимают ведущее место из всех испытанных препаратов-блокаторов всасывания ^{137}Cs .

Вопросы профилактики отдаленных последствий инкорпорации $^{134,137}\text{Cs}$ остаются практически не изученными. Решение этой проблемы может быть реализовано путем неспецифической профилактики фармакологическими средствами, природными соединениями и их комплексами. Под влиянием средств неспецифической профилактики может происходить изменение частоты и выраженности биологического эффекта при кумуляции определенных уровней доз облучения в результате нормализации гомеостатических процессов. Данное предположение требует экспериментальной проверки.

В рамках комплексных мероприятий по противорадиационной защите необходимость и целесообразность длительного назначения средств массовой профилактики должны иметь обстоятельное медико-биологическое обоснование.

При решении вопроса о показаниях для антидототерапии наиболее сложным вопросом является определение уровня поступления РВ, при котором необходимо вмешательство. При этом надо учитывать уровень предотвращенной дозы внутреннего облучения и вероятность возможных побочных реакций на вводимые препараты-антидоты. Это обстоятельство требует постоянного радиометрического контроля эффективности выведения РВ в процессе применения препаратов-антидотов, что позволит своевременно прекратить лечение [4].

При аварийном поступлении ^{137}Cs первое введение антидотов (ферроцина) проводится безотлагательно, независимо от уровня инкорпорации. Применение препарата, направленное на выведение радионуклида, является показанным, если предотвращенная лечением эффективная доза превысит у взрослых 12,5 мЗв за 10 дней от начала лечения, а у детей – 5 мЗв/10 дней. Применение лечебно-профилактических мер нецелесообразно, если прогнозируемая эффективная доза облучения составит менее 50 мЗв/год [81].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. Под ред. Л.А. Ильина, В.А. Губанова. – М.: ИздАТ, 2001, 751 с.
2. Ильин Л.А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. – М.: Атомиздат, 1977, 256 с.
3. Ильин Л.А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. // В кн. «Радиационная медицина». Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: ИздАТ, 2004, С. 637–653.
4. Краснюк В.И., Иванников А.Т. Принципы антидототерапии при инкорпорации радионуклидов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001, **46**, № 4, С. 33–39.
5. Furchner I. E., Richmond C. R. Effect of stable cesium on the retention of cesium-137 by rats. // Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1962, **110**, No. 1, P. 185–187.
6. Курляндская Э.Б. Влияние ежедневного введения под кожу стабильного изотопа цезия на выведение из организма радиоактивного цезия. // В кн. «Материалы по токсикологии радиоактивных веществ». – М.: Медгиз, 1957, С. 200–202.
7. Балабуха В.С., Разбитная Л.М., Разумовский Н.О., Тихонова Л.И. Проблемы выведения из организма долгоживущих радиоактивных веществ. – М.: Госатомиздат, 1962, 168 с.
8. Oughton D.H., Day J. P., Howard B.J. et al. Caesium dosing reduces uptake of radiocaesium by sheep. // J. Environ. Radioactivity, 1991, No. 4, P. 105–122.
9. Коваль Ю.Ф. Ускорение выведения из организма радиоактивных изотопов. Под Е.В. Гембицкого. – М.: Атомиздат, 1972, 200 с.
10. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985, 287 с.
11. Кулешов П.Н. Теоретические работы по племенному животноводству. – М.: Сельхозгиз, 1947, 223 с.
12. Корзун В.Н. Проблемы питания в условиях крупномасштабной ядерной аварии и её последствия. // Internat. J. Radiat. Med., 1999, **2**, № 2, P. 75–91.
13. Яцимирский К.Б., Васильев В.П. Константы нестойкости комплексных соединений. – М.: Изд-во АН СССР, 1959, 206 с.
14. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Колпакова И.Д. Комплексоны. Под ред. Р.П. Ластовского. – М.: Химия, 1970, 416 с.
15. Заликин Г.А., Нисимов П.Г., Девяткина Л.А. Динамика всасывания ^{137}Cs из желудочно-кишечного тракта крысы. // В сб. «Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Под ред. В.С. Калистратовой – М.: ИБФ МЗ СССР, 1989, С. 44–52.

16. Ahman B., Forberg S., Ahman G. Zeolite and bentonite as caesium binders in reindeer feed. // Rangifer. Special issue, 1990, No. 2, P. 73–82.
17. Hove K., Staaland H., Pedersen O. Hexacyanoferrates and bentonite as binders of radiocaesium for reindeer. // Rangifer, 1991, **11**, No. 2, P.43–48.
18. Hove K., Ekern A. Combating radiocaesium contamination in farm animals. // In: "Health problems in connection with radiation from radioactive matter in fertilizers, soils and rocks." Ed. by Lag J. – Oslo: 1988, Norwegian University Press, P. 139–153.
19. Andersson I. Transfer Cs-137 from feed to lambs meat and the influence of feeding bentonite. // Swedish J. Agric. Research, 1989, **19**, No. 2, P. 85–92.
20. Unsworth E.F., Pearce J., McMurray C.H. et al. Investigations of the use of clay minerals and Prussian Blue in reducing the transfer of dietary radiocaesium to milk. // Sci. Total Environment, 1989, **85**, P. 339–347.
21. Beresford N.A., Lamb C.S., Mayes R.W. et al. The effect of treating pastures with bentonite on the transfer of Cs-137 from grazed herbage to sheep. // J. Environ. Radioactivity, 1989, **9**, No. 3, P. 251–264.
22. Богданов Г.А., Михайлов А.В., Аксенов Н.В. и соавт. О влиянии кормового использования силикатов на метаболизм ¹³⁷Cs в организме кроликов. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2004, **44**, № 4, С. 420–425.
23. Daburon F., Archimbaud Y., Cousi J. et al. Radiocaesium transfer to ewes fed contaminated hay after the Chernobyl Accident: Effect of vermiculite and AFCF (Ammonium Ferricyanoferrate) as countermeasures. // J. Environ. Radioactivity, 1991, **14**, P. 73–84.
24. Брек Д. Цеолитовые молекулярные сита. – М.: Мир, 1976, 606 с.
25. Тарасевич Ю.И. Природные сорбенты в процессах очистки воды. – Киев: Наукова думка, 1981, 208 с.
26. Панин Л.Е., Третьякова Т.А., Гайдаш А.А. Средство для выведения депонированных в организме радионуклидов. // Официальный бюллетень Комитета Российской Федерации по патентам и товарным знакам "ИЗОБРЕТЕНИЯ", 1996, № 1, с. 165. Патент РФ № 2063229.
27. Бгатова Н.П., Голохваст К.С., А.В. Бгатов А.В. и соавт. Модулирующее действие природного цеолита на структуру пейеровых бляшек в условиях накопления цезия. // Тихоокеанский мед. журнал, 2009, № 3, С. 74–77.
28. Богомолов Н.И., Богомоллова Н.Н., Болтян В.А. и соавт. Шивыртуйские цеолиты на службе здоровья животных и человека. Под ред. Н.И. Богомоллова, Л.А. Мининой, А.М. Паничева. – Чита: Экспресс-издательство, 2005, 148 с.
29. Бородин Ю.И., Бгатов В.И., Селятицкая В.Г. и соавт. Использование природных сорбентов для выведения радиоактивного цезия из организма экспериментальных животных. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1995, **35**, № 6, С. 791–795.
30. Краснопёрова А.П., Лонин А.Ю. Влияние природного цеолита клиноптилолита на процессы выведения ¹³⁷Cs из организма крыс. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 4, С. 471–474.
31. Панин Л.Е., Третьякова Т.А., Мирсаяфов Д.С. и соавт. Природные цеолиты – вещества, способствующие связыванию и выведению из организма радионуклидов и обладающие радиопротекторными свойствами. // В сб. «Природные цеолиты России: Тезисы докладов республиканского совещания». – Новосибирск, 1992, С. 26–29.
32. Pethes G., Rudas P., Bartha T. Influence of hydrated aluminium silicate supplementation of feed on caesium contamination of animal products under natural and experimental conditions. // ТАЕА-SM-306/136Р. 1990, P. 246–247.
33. Ridsing R.B., Schultz L.H. Effect of bentonite on nitrogen and mineral balances and ration digestibility of high grain rations fed to dairy cows. // J. Dairy Sci., 1970, **53**, P. 888–892.
34. Van den Hoek J. Caesium metabolism in sheep and the influence of orally ingested bentonite on caesium absorption and metabolism. // Z.Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelk, 1967, Bd. 37, H. 1–6, S. 315–321.
35. Болтян В.А., Минина Л.А., Попрыгаева Д.Н. и соавт. Использование цеолитовой добавки в рационах молодняка свиней. Рекомендации. – М.: Росагропромиздат, 1991, 14 с.
36. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бородин Ю.И. и соавт. Субклеточные аспекты использования различных сорбентов для выведения из организма цезия-137. // Эффективная терапия, 2000, № 4, С. 59–63.
37. Phillippo M., Gvozdanovic S., Gvozdanovic D. et al. Reduction of radiocaesium absorption by sheep consuming feed contaminated with fallout from Chernobyl. // Veterinary Record, 1988, **122**, P. 560–563.
38. Forberg S., Jones B., Westermarck T. Can zeolites decrease the uptake and accelerate the excretion of radiocaesium in ruminants? // Sci. Total Environ., 1989, No. 79, P. 37–41.
39. Хотимченко Ю.С., Одицова М.В., Ковалев В.В. Полисорбовит. Под ред. А.А. Австриевских, А.А. Вековицева. – Томск: Изд-во НТЛ, 2001, 132 с.
40. Хожяенко Е.В. Сорбция стабильных изотопов цезия, стронция, иттрия и цезия некрахмальными полисахаридами. – Владивосток: Автореферат дисс. канд. биол. наук, 2011, 146 с.

41. *Васин М.В.* Противолучевые лекарственные средства. — М., 2010, 180 с.
42. *Алтухова Г.А., Иванников А. Т., Морозов И. А. Попов Б.А.* Влияние пищевых волокон на всасывание радионуклидов стронция и цезия из пищеварительного тракта. // В кн.: «Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Сб. науч. тр. под ред. *В.С. Калистратовой*. — М.: ИБФ МЗ СССР, 1989, С. 65–73.
43. *Калистратова В.С., Конь И.Я., Заликин Г.А. и соавт.* Использование алиментарных факторов в рационе для уменьшения поступления радионуклидов в организм. // В кн.: «Проблемы рационального питания детского и взрослого населения, проживающего на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС». Под ред. *М.Н. Волгарева и В.А. Тутельяна*. — Брянск: 1993, С. 47.
44. *Калистратова В.С., Конь И.Я., Заликин Г.А. и соавт.* Экспериментальное обоснование целесообразности применения пектинов в составе рациона в случае хронического поступления радионуклидов в организм детей и взрослых. // В кн.: «Чернобыльская катастрофа: прогноз профилактики, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших. IV Международная конференция» — Минск: Изд-во Белорусского комитета «Дзеці Чарнобыля», 1995, С. 402–405.
45. *Аймухамедова Г.Л., Алиева Д.Е., Шелухина Н.Л.* Свойства и применение пектиновых сорбентов. — Фрунзе: Илим, 1984, 130 с.
46. *Деревяго И.Б., Корзун В.П., Литенко В.А., Циперсон Б.А.* Пектино-витаминный порошок как профилактическое средство при попадании радионуклидов и тяжелых металлов в организм человека. // Мед. журнал Узбекистана, 1991, № 11, С. 57–60.
47. *Корзун В.Н.* Гигиеническая проблема профилактики внутреннего облучения организма при длительном алиментарном поступлении радионуклидов цезия и стронция. — Киев: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 1995, 40 с.
48. *Щелкунов Л.Ф., Дудкин М.С.* Пищевые волокна — блокаторы и декорпораторы радионуклидов цезия и стронция. // Гигиена и санитария, 1999, № 2, С. 40–44.
49. *Дудкин М.С.* Пищевая клетчатка как защита от радиации. // Вопросы питания, 1997, № 2, С. 12–14.
50. *Nigrovic V.* Enhancement of the excretion, of radio-caesium in rats by ferric cyanoferrate (II). // Internat. J. Radiat. Biol., 1963, 7, No. 3, P. 307–309.
51. *Nigrovic V.* Retention of radio-caesium by the rat as influenced by Prussian blue and other compounds. // Phys. Med. Biol., 1965, 10, No. 1, P. 81–91.
52. Использование берлинской лазури для снижения уровня загрязнения радиоактивным цезием молока и мяса, производимых на территориях, пострадавших от Чернобыльской аварии. МАГАТЭ, Вена, 1997, IAEA-TECDOC-926/R. ISSN 1011-4289 IAEA 1997, 28 с.
53. *Гащак С.П., Архипов Н.П., Буров Н.И.* Эффективность цезий-связывающих ветеринарных препаратов группы гексацианоферратов в условиях 30 км зоны Чернобыльской АЭС. — Чернобыль: Минчернобыль Украины. Научно-производственное объединение «Припять», 1994, 56 с.
54. *Малкин П.М., Шаронов Г.Е.* Использование пептизирующихся ферроцианидов для профилактики поражения радиоактивными изотопами цезия и рубидия. // В кн. «Синтез, изучение свойств и применение дезоксилирующих соединений». Тезисы докладов 2-й Уральской конф.— Свердловск: 1971, С. 97.
55. *Селецкая Л.И., Борисов В.П.* Предупреждение всасывания Cs-137 с помощью коллоидно-растворимых ферроцианидов железа, кобальта и никеля. // Радиобиология, 1973, 13, № 2, С. 313–315.
56. *Селецкая Л.И., Борисов В.П., Кушнев В.С. и соавт.* К оценке эффективности выведения цезия с помощью ферроцианидов. // Гигиена и санитария, 1975, № 8, С. 106–107.
57. *Muller M.H., Ducouso R., Causse A.L. Walter C.* Long-term treatment of caesium 137 contamination with colloidal and a comparison with insoluble prussian blue in rats. // Strahlentherapie, 1974, No. 147, S. 319–322.
58. *Giese W., Hantzsch D.* Comparative studies on caesium-137 elimination by various hexacyanoferrate complexes in the rat. // Zentralblatts für Veterinärmedizin, 1970, 11, S. 191–197.
59. *Nielsen P., Fisher R.* Prevention of enteral radio-caesium absorption by hexacyanoferrates in piglets. // Experientia, 1988, 44, No. 6, P. 102.
60. *Nielsen P., Dressew B., Fisher R.* Bioavailability of iron and cyanide from Fe-59 and C-14 labelled hexacyanoferrate (II) in rats. // Z. Naturforsch., 1990, 45, No. 6, S. 681–690.
61. *Gise W.W.* Ammonium-ferric-cyano-ferrate (II) (AFCF) as an effective antidote against radio-caesium burdens in domestic animals and animal derived foods. // Brit. Vet. J., 1988, 144, P. 363–369.
62. *Ioannides K.G., Mantzios A.S., Pappas C.P.* Influence of Prussian blue in reducing transfer of radio-caesium into ovine milk. // Health Phys., 1991, 60, No. 2, P. 261–264.

63. *Hove K., Strand P., Hansen S.H.* Experiences with the use of caesium binders to reduce the radiocaesium contamination on grazing animals. // In: "Environmental contamination following a major nuclear accident." Ed. by *Flitton S., Katz E.W.* – Vienna: International Atomic Energy Agency, 1990, 2, P 181–189.
64. *Howard B.J., Beresford N.A., Burrow L. et al.* Comparison of Cs-137 and Cs-134 activity in sheep remaining on upland areas contaminated by Chernobyl fallout with those removed to less active lowland pasture. // *J. Soc. Radiol. Protection*, 1987, 7, P. 71–73.
65. The Radiological Accident in Goiania. IAEA. – Vienna: 1988, 132 pp.
66. *Селидовкин Г.Д.* Медицинская помощь при радиационной аварии (^{137}Cs) в Бразилии (1987 г.). // В сб.: «Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции» материалы научной конференции 11–13 мая 1988 г. Под ред. *А.Е. Романенко.* – Киев: Здоровье, 1988, С. 180–184.
67. *Рамзаев П.В., Корзун В.Н., Данецкая Е.В. и соавт.* Эффективность ряда химических веществ при отравлениях смесью радиоизотопов цезия и стронция. // *Мед. радиол.*, 1971, 16, № 9, С. 49–53.
68. *Данецкая Е.В., Корзун В.Н., Рамзаев П.В., Шакалова В.В.* Берлинская лазурь как средство профилактики при хроническом поступлении с радионом цезия-137 и стронция-90. // *Гигиена и санитария*, 1970, № 12, С. 36–40.
69. *Куренков Д.В., Бударков В.А., Гончаренко Е.Н.* Эффективность применения ферроцина у крыс при острых стрессорных воздействиях. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2009, 49, № 1, С. 85–89.
70. *Короткова Е.И., Дорошко Е.В.* Исследование антиоксидантных свойств биологически активных серусодержащих соединений вольфампетрическим и спектрофотометрическим методами. // *Химико-фармацевтический журнал*, 2010, № 10, С. 53–56.
71. *Корзун В.Н.* Эффективность профилактических средств при одновременном хроническом поступлении в организм цезия-137 и стронция-90. – Л.: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 1970, 23 с.
72. *Краснюк В.И., Яценко В.Н., Касьмова О.А. и соавт.* // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. Российская научная конференция с международным участием. – СПб.: Фолиант, 2011, С. 232.
73. *Ильин Л.А., Норец Т.А., Швыдко С.П., Иванов Е.В.* Радиоактивные вещества и кожа. – М.: Атомиздат, 1972, 301 с.
74. *Ильин Л.А., Иванников А.Т.* Радиоактивные вещества и раны. Метаболизм и декорпорация. – М.: Атомиздат, 1979, 256 с.
75. *Milivojevic K.S., Stojanovic D.B.* Kinetics of penetration radiocaesium in the organism through excised skin wound possibilities of decontamination treatment. // *Third Eur. Congress of IRPA, Amsterdam*, 13–16 May 1975.
76. *Benes A.* Radioaktivne zamorena rana popalenina. // In: "Sbornik Vedeckych Praci Vojenskeho Lekarskeho Vyzkumnihho a Doskolo-vaciho Ustavu JEP", Svazek 23, Hradec Kralove, VZVDU, 1967.
77. *Элл Э. Дж.* Радиация и жизнь. – М.: Медицина, 1989, 189 с.
78. *Колесников В.С., Еншина А.Н., Кедрова И.И.* Структура питания населения контролируемых районов Гомельской и Могилевской областей. // В кн.: «Материалы I науч.-практ. конф. Минск, 26–27 декабря, 1989». – Минск: 1990, С. 142–146.
79. *Краснопевцев В.М., Истомин А.В.* Гигиенические аспекты разработки пищевых продуктов и рационализации питания населения. // *Вопр. питания*, 1993, № 3, С. 61–63.
80. *Булдаков Л.А.* Радиоактивные вещества и человек. – М.: Энергоатомиздат, 1990, 160 с.
81. *Краснюк В.И.* Использование международных и национальных нормативных актов при обосновании уровней вмешательства для профилактического лечения лиц с инкорпорацией радионуклидов вследствие радиационной аварии. // *Медицина экстремальных ситуаций*, 2001, 8, № 1, С. 60–65.

Поступила: 25.06.2012

Принята к публикации: 03.04.2013

С.И. Ткачев, О.П. Трофимова

**РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ Л.И. МУСАБАЕВОЙ, Е.М. СЛОНИМСКОЙ,
В.А. ЛИСИНА, А.В. ДОРОШЕНКО. «ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ
ЭЛЕКТРОННАЯ И ДИСТАНЦИОННАЯ ГАММА-ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ».**

Томск: Изд-во НТЛ, 2012, 180 с.

S.I. Tkachev, O.P. Trophimova

**Book review on “Interoperational electron and conventional gamma-therapy
of breast cancer patients” by L.I. Musabaeva et al.**

Tomsk, Izd-vo NTL, 2012. 180 pp.

По данным ВОЗ, рак молочной железы (РМЖ) – самое часто диагностируемое злокачественное заболевание среди женщин в мире, ежегодно во всем мире регистрируют более миллиона новых случаев рака молочной железы. В Европе доля РМЖ среди всех впервые выявленных злокачественных новообразований составляет 26,5 %. РМЖ в структуре онкологических заболеваний среди женщин в России также прочно занимает первое место в течение последних десятилетий. В 2011 г. 20,4 % среди всех впервые зарегистрированных злокачественных новообразований составили больные с диагнозом рак молочной железы. По мере улучшения ранней диагностики увеличивается доля ранних форм заболевания. Так, в 2010 г. 63,6 % пациенток с впервые выявленным диагнозом РМЖ составили больные с I–II стадией заболевания [1].

Большинство этих женщин стоят перед выбором варианта комплексного лечения – мастэктомия или органосохраняющее лечение, включающее экономные операции с последующей лучевой терапией. Системное лечение назначается по определенным показаниям не зависимо от объема выполненной операции.

В настоящее время для лечения больных ранними стадиями РМЖ применяется весь комплекс лечебных мероприятий, включающий использование хирургического, лекарственного и лучевого методов.

Как объем хирургического вмешательства, который изменился при раке молочной железы от калечащих мастэктомий с удалением обеих грудных мышц до косметически выигрышных радикальных резекций и туморэктомий с биопсией сторожевого лимфатического узла, так и объем лучевого воздействия претерпели значительные изменения.

Исследования последних двух десятилетий окончательно доказали, что у больных ранним РМЖ вы-

полнение органосохраняющих операций с последующим лучевым воздействием на оставшуюся часть молочной железы обеспечивает такие же показатели общей и безрецидивной выживаемости, как и выполнение калечащих радикальных мастэктомий (данные исследования NSABP B-06) [2].

Органосохраняющие хирургические вмешательства, дополняемые лучевой терапией (ЛТ), являются разумной альтернативой мастэктомии при правильном отборе больных с ранними формами заболевания.

Метаанализ 36 рандомизированных исследований (ЕВСТСГ-2002 г. и 2005 г.) показал, что у больных ранним РМЖ адъювантная ЛТ на оставшуюся часть молочной железы (облучение зон регионарного лимфооттока проводится по показаниям) уменьшает частоту локальных рецидивов в 3–4 раза, увеличивает показатели общей 15-летней выживаемости на 20 % за счет уменьшения гибели больных от прогрессирования заболевания [3–5].

Данные отечественных авторов также свидетельствуют о снижении частоты локальных рецидивов при проведении ЛТ после органосохраняющих операций у больных ранним РМЖ [6, 7].

Как показывает накопленный опыт, возможности ЛТ далеко не исчерпаны. Продолжается непрерывный поиск новых высокоэффективных методов облучения, одним из которых является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). Тщательное описание становления, развития, использования данного метода лучевого воздействия в различных зарубежных и отечественных клиниках, критический и подробный анализ полученных результатов представлен в книге Л.И. Мусабаевой с соавторами «Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия больных раком молочной железы».

В обзоре литературы подробно описаны этапы развития (различные виды резекций молочной желе-

зы выполнялись отдельными исследователями при опухолях 1–2 см с локализацией в верхне-наружном квадранте еще в 30-е гг. XX в.) и преимущества органосохраняющего лечения больных ранним РМЖ: меньшая травматичность, хороший косметический эффект, благоприятные условия для социальной и трудовой реабилитации. Представлены противопоказания к проведению данного вида операций – мультицентрический характер роста опухоли, центральная локализация и связь опухоли с сосково-ареолярным комплексом, прорастание в грудные мышцы, наличие множественных микрокальцинатов, выявленное при маммографическом исследовании (некоторые авторы считают это относительным противопоказанием). В книге описаны наиболее часто выполняющиеся варианты органосохраняющих хирургических вмешательств, таких как туморэктомия, квадрантэктомия, секторальная и радикальная резекция [8, 9].

Авторами перечислены факторы риска возникновения рецидива опухоли, сформулированные на основании анализа многих отечественных и зарубежных исследований: мультифокальный характер роста опухоли, наличие выраженного внутрипротокового компонента, гистологическая степень злокачественности, наличие ангиолимфатической инвазии, рецепторный статус опухоли, наличие опухолевых клеток в краях резекции, возраст больной, размер опухоли (в том числе и соотношение размера опухоли и размера молочной железы), число вовлеченных лимфатических узлов и др. [10, 11].

Авторами в части 1.3. литературного обзора приведены результаты применения адьювантной ЛТ после органосохраняющих операций. Оговорены сроки начала адьювантного лучевого воздействия.

В разделе 1.4. освещен вопрос целесообразности дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Приведены данные отечественных и зарубежных исследователей. В исследовании EORTC 22881–10882 trial при почти 11-летнем наблюдении за 5318 больными было продемонстрировано небольшое (с 10,2 % до 6,2 %), но статистически значимое ($p = 0,0001$) снижение показателей частоты появления локальных рецидивов в группе с дополнительным облучением в дозе 16 Гр ложа удаленной опухоли. В отдельно же исследованной подгруппе молодых больных моложе 40 лет (Young boost trial, $n = 800$) выигрыш в уменьшении частоты возникновения локальных рецидивов был более значительным – с 23,9 до 13,5 % ($p = 0,0014$) [12]. Облучение ложа удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр проводится по определенным показаниям – возраст больных менее 50 лет, у больных старше 50 лет при наличии признаков высокого риска возникновения локального рецидива.

Решение о необходимости проведения неоадьювантной или адьювантной полихимиотерапии у больных ранним РМЖ принимается индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации, наличия неблагоприятных прогностических факторов. Этому вопросу посвящен раздел 1.5.

Наличие локорегионарных рецидивов, по мнению Fisher В. (1996), – это, скорее, показатель отдаленных метастазов, но не их причина. Поэтому выполнение радикальной мастэктомии или проведение ЛТ после органосохраняющих операций снижает риск развития отдаленных метастазов.

По данным В.Ф. Семиглазова (2005), в результате наблюдения за больными после органосохраняющих операций, дополненных лучевым воздействием, через 5–10 лет после лечения происходит удвоение частоты местного рецидивирования. Автор полагает, что ЛТ скорее удлиняет безрецидивный период, чем предотвращает развитие рецидивов. Результаты анализа многих исследований показали, что локальные рецидивы в 73–95 % случаев располагаются в зоне первичной опухоли [13].

Вопросам возникновения местных рецидивов посвящен раздел 1.6.

В разделе 1.7. подробно изложены возможные ранние и поздние лучевые повреждения тканей молочной железы, легочной и сердечных тканей после проведенной ЛТ. По данным Магали Я. и соавт. ранние лучевые повреждения кожи отмечались чаще (85,7 %) в случае проведения послеоперационной гамма-терапии, чем при облучении тормозным излучением линейных ускорителей электронов (57,6 %). У 32,8 % больных (чаще у пациенток старше 50 лет, при дозах ЛТ более 50 Гр, при лечении на гамма-аппаратах) были выявлены поздние лучевые повреждения легких [14].

Lombardi С.Р. (1998) [15] показал, что размер молочной железы влияет на характер дозного распределения, косметический результат чаще бывает хуже при больших молочных железах, чем при проведении ЛТ больным с молочными железами маленького или среднего размеров.

В метаанализе EBCTCG (более 20 тыс. больных) показано, что смертность от РМЖ к 20-летнему периоду наблюдения в случае проведения адьювантной ЛТ достоверно уменьшается на 4,8 %, однако на 4,3 % увеличивается число смертей от сердечно-сосудистой патологии [16].

Стремление больных к укорочению сроков послеоперационной ЛТ, тот факт, что локальные рецидивы чаще всего расположены вблизи первичной опухоли, желание минимизировать объем здоровых тканей, подвергающихся лучевому воздействию, привело к разработке нового направления ЛТ больных ранним РМЖ – ускоренного частичного облуче-

нии молочной железы (APBI – Accelerated Partial Breast Irradiation), когда в адьювантном периоде после органосохраняющих операций при этой методике объем лучевого воздействия ограничивается только ложем удаленной опухоли с добавлением определенных отступов.

Во многих зарубежных странах с 1998 г. активно изучается проведение после органосохраняющих операций интраоперационной ЛТ только на ложе удаленной опухоли с подведением дозы 15–17–21 Гр за один сеанс. В настоящее время для проведения интраоперационной APBI используют облучение электронным пучком с энергией 3, 5, 7 и 9 МэВ (мобильный линейный ускоритель с роботизированной рукой и аппликаторами 4–10 см в диаметре NOVAK 7), поток фотонов с энергией 50 кВ (INTRABEAM), внутривещную брахитерапию с балонным катетером MammoSite (с источником Ir^{192}); успешно во многих клиниках применяется брахитерапия LDR&HDR, конформная ЛТ, технология IMRT [17–19].

Ориентиром для определения ложа удаленной опухоли может служить серома, но она, к сожалению, рассасывается со временем; более точно можно определить ложе опухоли с помощью рентгеноконтрастных клипс, устанавливаемых хирургами во время операции.

Длительный срок наблюдения за пациентками показал, что частота возникновения локальных рецидивов при APBI не отличается от таковой при лучевом воздействии на всю оставшуюся часть молочной железы при обязательном соблюдении критериев тщательного отбора больных для проведения ЛТ по методике APBI и составляет от 1,5 до 6,1 % по данным различных клиник.

Большой интерес вызывает описание показаний и результатов лечения по этой методике, изложенный в разделе 1.8., а также описание различных технологий проведения APBI (брахитерапия, ИОЛТ, конформная 3D CRT лучевая терапия), представленные в разделах 1.9. – 1.12.

Orecchia R. et al. (20) следующим образом объясняют целесообразность применения ИОЛТ: интраоперационная ЛТ представляет собой интегральный подход к лечению рака молочной железы при тесном сотрудничестве хирургов и лучевых терапевтов. При ИОЛТ достигаются 3 цели: 1) снижение вероятности наличия остаточной опухоли путем элиминации микроочагов рака; 2) резкое усиление радиобиологического эффекта путем применения высокой однократной дозы излучения, что эквивалентно увеличению суммарной очаговой дозы; 3) оптимизация временных параметров комбинации хирургии и ЛТ для нивелирования феномена ускоренной репопуляции опухолевых клеток после операции.

Очень подробно изложены в главе 2 книги физические и радиобиологические основы интраоперационной лучевой терапии с описанием современных источников излучения для ИОЛТ, оценкой предельно допустимой однократной дозы, особенности дозиметрического планирования ИОЛТ при ее сочетании с дистанционной ЛТ, расчет и анализ суммарного распределения дозы электронов и гамма-излучения при сочетании ИОЛТ с дистанционной гамма-терапией.

Так, один из соавторов книги В.А. Лисин сделал вывод о применимости нескольких математических моделей (линейно-квадратичной, время–доза–фракционирование, модель Strandqvist, модель Liversage) для оценки допустимой однократной дозы при ИОЛТ и для перевода ее в эквивалентную ей суммарную дозу ЛТ при стандартном фракционировании. Но наиболее соответствующей для клинической практики В.А. Лисин считает модель ВДФ в связи с необходимостью проведения дальнейших расчетов при сочетании ИОЛТ с дистанционной ЛТ. Для этого была предложена модифицированная математическая модель ВДФ. В соответствии с расчетами по этой методике предельно допустимыми дозами однократного облучения при ИОЛТ являются дозы 10–15 Гр в сочетании с дистанционной гамма-терапией (ДГТ). Доза однократного облучения 20 Гр, по мнению автора, является допустимой при отсутствии последующего этапа ДГТ. Было установлено также уменьшение интегральной дозы при сочетании ИОЛТ и ДГТ в 1,6 раза в сравнении с той же суммарной дозой, но подводимой только за счет ДГТ.

Одним из самых интересных разделов книги, безусловно, является глава 3, в которой авторы подробно описывают данные собственного исследования по сочетанному применению ИОЛТ электронами с дистанционной ЛТ у 370 больных РМЖ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ после органосохраняющих операций.

Сравнивались результаты лечения двух групп больных ранним РМЖ. 1-я группа – 252 больные – в комплекс лечения входила неадьювантная ХТ (у 42 % больных), органосохраняющая операция, ИОЛТ в дозе 10 Гр (24,8 и Гр), адьювантная ХТ и ДГТ на оставшуюся часть молочной железы и по показаниям на зоны лимфооттока дозой 46–48 Гр. Перерыв между ИОЛТ и ДГТ составлял в среднем 56 дней. Гормонотерапия по показаниям проведена 71 % больных. 2-я группа – 118 больных – неадьювантная ХТ (проведена у 43 % пациенток), органосохраняющая операция, адьювантная ХТ и ДГТ в дозе 50 Гр на оставшуюся часть молочной железы и по показаниям на зоны лимфооттока. Гормонотерапия по показаниям проведена 81 % больных.

ИОЛТ проводилась на аппарате бетатрон МИБ 6Э пучком электронов энергией 6 МэВ, ДГТ – на аппарате “THERATRON”.

Представлены результаты 5-летнего наблюдения за этими больными, описаны местные лучевые повреждения после проведенного лечения, проведен анализ частоты возникновения локальных рецидивов. По данным авторов, при сроке наблюдения 5 лет местные рецидивы возникли у 6 (2,4 %) больных в группе сочетанного применения ИОЛТ и ДГТ ($n = 252$) в сравнении с 13 (11 %) у больных в группе с ДГТ ($n = 118$), $p = 0,001$. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группе смешанного облучения были достоверно выше и составили 97,3 % в сравнении с 86,7 % у больных, получавших ДГТ ($p = 0,02$). Косметический результат лечения у большинства больных обеих исследуемых групп был признан как хороший и отличный.

В той же главе авторы высказывают собственное мнение о целесообразности проведения ИОЛТ в различных клинических ситуациях. Сочетание ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр на ложе удаленной опухоли и ДГТ на всю оставшуюся часть молочной железы в дозе 46 Гр позволяет сократить частоту местных рецидивов без увеличения выраженности лучевых повреждений (доза смешанного облучения составляет 60 Гр).

Заключение

Книга «Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия больных раком молочной железы» написана хорошим литературным языком, читается с большим интересом. Поиск новых вариантов лучевого воздействия, как части органосохраняющего лечения больных ранним РМЖ, является, безусловно, необходимым и актуальным.

Методика ИОЛТ на сегодняшний день применяется в 150 клиниках мира, число больных с проведенной ИОЛТ по поводу РМЖ составляет уже не одну тысячу. Появление специальных аппаратов для ИОЛТ позволяет расширить сферу применения этого метода лечения. В настоящее время чаще всего ИОЛТ проводится быстрыми электронами различной энергии и рентгеновского излучения. Отдельные вопросы, такие как длительность перерыва между операцией с ИОЛТ и началом дистанционной лучевой терапии, одновременное или последовательное применение двух адъювантных видов терапии – химиотерапии и лучевого воздействия, требуют уточнения и дальнейшего изучения перед окончательным принятием решения.

ИОЛТ гарантирует оптимальную точность подведения дозы и хорошие показатели местного контроля.

В настоящей монографии представлен первый клинический опыт в России лечения больных ранним РМЖ после применения органосохраняющих операций интраоперационной ЛТ однократной дозой 10 Гр и дистанционной гамма-терапией в суммарной дозе 46 Гр на область оставшейся части молочной железы. При этом величина курсовой дозы составляет 60 иГр в ложе удаленной опухоли, что позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов, увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости за 5-летний период наблюдения и получить хороший и отличный косметический результат. Это симулирует дальнейшие клинические исследования в указанном направлении для решения многих вопросов в лечении больных с ранними формами рака молочной железы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ В РЕЦЕНЗИИ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН 2012, Прил. 1, С. 13–77.
73. *Fisher E.R., Anderson S., Tan-Chiu E.* Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. // *Cancer*, 2001, **91**, 8 Suppl., P. 1679–87.
3. *Clarke M. et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of randomized trials. // *Lancet*, 2005, **366**, P. 2087–2106.
4. *Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2002, **347**, No. 16, P. 1233–41.
5. *Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C.* Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, **103**, No. 22, P. 1723, Epub 2011 Oct 3
6. *Баранова М.П.* Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы I–II–III стадий. Автореф. дисс. канд мед. наук, Москва, 2009, С. 12–13
7. *Высоцкая И.В. и соавт.* Лечение ранних форм рака молочной железы. – М., 2000, С. 39–84.
8. *Veronesi U., Marubini E., Mariani L.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. // *Ann. Oncol.*, 2001, **12**, No. 7, P. 997–1003.

9. *Летягин В.П., Волченко А.А.* Органосохраняющие операции в комплексном лечении больных РМЖ. // Росс. онкол. журнал, 2001, № 4, С. 4–6.
10. *Shin E., Yuichi T., Yasuhiko O.* Risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy. // *Int. J. Clin. Oncol.*, 1999, № 4, С. 230–235
11. *Vargas C., Kestin L., Go N.* Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, 6 No. 3, No. 5, P. 1514–1521.
12. *Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, No. 22, P. 3259–3265.
13. *Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В.* Локальные рецидивы рака молочной железы. – М.: Медиа Медика, 2010.
14. *Магали Я., Михина З.П., Курдюкова Л.Н.* Поздние изменения тканей молочной железы при органосохраняющем лечении (по маммографическим данным) // Материалы V Всероссийского съезда онкологов, Казань, 4–7 октября 2000, С. 21–22.
15. *Lombardi C.P., Rossi S., Selvaggi G.* Aesthetic results after conservative treatment of breast cancer. // *J. Surg. Oncol.*, 1998, 67, No. 4, P. 278.
16. *Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Барчук А.С.* Опыт использования современных методов лучевой терапии в лечении злокачественных опухолей различных локализаций. // Материалы X Российского онкологического конгресса, Москва, 21–23 ноября 2005, С. 45–50.
17. *Polgár C., Major T., Fodor J.* High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. // *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, 60, No. 4, P. 1173–1181.
18. *Zurrida S., Leonardi M.C., Del Castillo A. et al.* Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: focus on intraoperative treatment with electrons (ELIOT). // *Womens Health*, 2012, No. 1, P. 89–98.
19. *Neumaier C., Elena S., Grit W.* TARGIT-E(elderly)-prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. // *BMC Cancer*, 2012, 12, P. 171.
20. *Ivaldy G.B., Leonardi M.K., Orecchia R.* Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. // *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 2008, 1, P. 1–9.

Поступила: 24.03.2013

Принята к публикации: 25.03.2013

О.В. Илюшина

**8-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКораДИОЛОГИЯ».
13–15 марта 2013 г., Москва**

O.V. Iliushina

**The Eighth International Scientific-Practical Conference “Clinical
Oncoradiology” 13–15 March, 2013, Moscow**

13–15 марта 2013 г. в конференц-зале Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН прошла 8-я научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология» с международным участием. Организаторами мероприятия были Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Радиационно-онкологическое сообщество (РОС), Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), Госкорпорация Росатом, Ассоциация медицинских физиков России (АМФР), Общество ядерной медицины (ОЯМ). В этом году генеральными спонсорами конференции выступили формы Varian Medical Systems и Медицинская компания Юникс; спонсорами конференции – фирмы Оптэк, Lap Laser и Brainlab.

Эта конференция является продолжением традиционной серии международных научно-практических конференций на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по радиационной онкологии. Уже проведено 7 подобных мероприятий по таким тематикам, как: «Научные и организационные проблемы создания и эффективного использования высокотехнологичных онкорadiологических центров», «Новые медико-физические проекты в онкологии», «Радиационная онкология: вчера, сегодня, завтра», «Физика против рака», «Клиническая онкорadiология». Конференции проводятся с активным участием радиационных онкологов, медицинских физиков, специалистов в области ядерной медицины, лучевых диагностов из ведущих онкорadiологических центров, онкодиспансеров страны и других медицинских, научно-технических и образовательных учреждений России и постсоветского пространства. Традиционно здесь выступают с докладами известные ученые из ведущих медицинских центров Европы и США, обсуждаются вопросы, связанные с организационно-экономическими проблемами модернизации и развития радиационной онкологии, ядерной медицины и ме-

дицинской физики, вопросы организации и координации международного сотрудничества.

В этом году конференция проводилась под эгидой МАГАТЭ в рамках программы технического сотрудничества и программы по борьбе с раком; ее программа была еще более насыщенной. В первые два дня было проведено четыре сессии, включающие в себя 30 клинических докладов специалистов по радиотерапии, медицинской физике, ядерной медицине в диагностике и лечении онкологических больных, из Австрии, Азербайджана, Белоруссии, Бельгии, Германии, Голландии, Испании, Латвии, Молдавии, России, Украины, Финляндии, Швейцарии, Швеции; 5 рекламных докладов фирм-производителей и поставщиков медицинского оборудования. Третий день конференции был посвящен вопросам медицинской физики и обсуждению в рамках круглых столов физико-технических и организационно-экономических проблем радиационной онкологии и ядерной медицины. В рамках конференции была также организована выставка ведущих фирм-производителей радиологического оборудования, в которой помимо генеральных спонсоров и спонсоров конференции приняли участие фирмы Спектрум, Nucletron, Robert's Healthcare, МФЦ.

В приветственном слове председатель конференции, академик РАН и РАМН, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Михаил Иванович Давыдов обозначил ее важность и значимость, пожелал успехов в работе.

Заседание первой сессии под председательством С.И. Ткачева, В.А. Костылева, А.Д. Каприна, Н.Г. Семикоз открыл доклад на английском языке руководителя отдела прикладной радиационной биологии и радиотерапии МАГАТЭ E. Rosenblatt. В докладе говорилось о показателях и оценке качества проводимой лучевой терапии в странах Западной Европы и Центральной Азии. Была представлена модель оцен-



Рис. 1. Открытие конференции

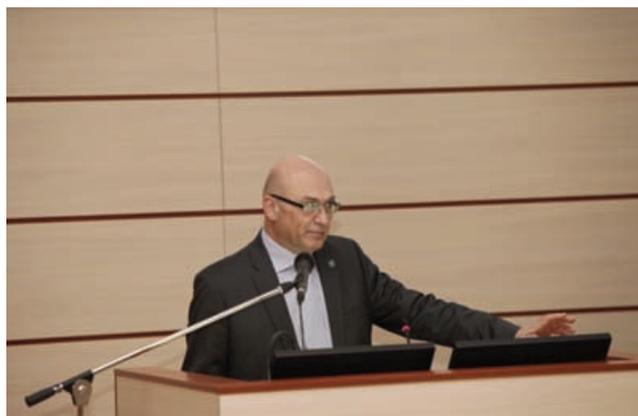


Рис. 2. Выступление E. Rosenblatt (IAEA)

ки качества проводимого лучевого лечения в здравоохранении, включающая три основные составляющие: структура (средства, материальные и человеческие ресурсы, оборудование, организационная структура) => процесс (консультация, связь, диагностика, процедуры лечения, терапия) => результат (локальный контроль, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, токсичность, качество жизни). Докладчик призвал поддерживать дружеские отношения радиологов-профессионалов различных стран, воспитывать командный дух при решении сложных проблем медицинской радиологии.

В докладе И.Г. Тарутина (Минск, Белоруссия) было представлено техническое оснащение радиационной онкологии в Белоруссии на современном этапе и ближайшие планы по ее модернизации, также был затронут извечный вопрос о подготовке квалифицированных кадров в области лучевой терапии и медицинской физики.

В докладе «Радиационная онкология в Азербайджане – вчера, сегодня, завтра» И.Г. Исаев (Баку, Азербайджан) рассказывал о философии развития лучевой терапии, которое должно происходить поэтапно, шаг за шагом. Закупка и монтаж нового оборудования должны сопровождаться постоянной подготовкой кадров. За последние 5 лет в Онкологическом центре Баку поставлены все современные высокотехнологические методы дистанционной и контактной лучевой терапии, подготовлены профессионалы в области радиационной онкологии, медицинской физики, инженеры, техники. Результатом этого стало заметное сокращение числа больных, уезжающих на лечение за границу.

Доклад F. Nusslin (Германия) «The role of medical physicist in the radiotherapy team in the developed countries» был посвящен значимой роли медицин-

ского физика в команде специалистов, работающих в области лучевой терапии в развитых странах.

В докладе К. Kairemo (Финляндия) «Radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors» были отмечены широкие возможности радиопептидной или, как говорят сейчас на Западе, пептидно-рецепторной терапии. Он представил основные принципы и описал технологию данного вида радионуклидной терапии, показал впечатляющие предварительные результаты оценки ее клинической эффективности. Кроме того, в своем докладе он затронул тему клинической дозиметрии при проведении РНТ.

В докладе И.А. Гулидова (Обнинск) сообщалось о протонной лучевой терапии как наиболее перспективном методе радиотерапии. Это обусловлено физическими характеристиками протонов и подтверждено накопленным клиническим опытом. Особенно перспективно использование активных сканирующих пучков протонов с модуляцией интенсивности пучка. Снижение стоимости протонной лучевой терапии, подкрепленное результатами рандомизированных клинических исследований, является залогом широкого внедрения протонов в клиническую практику современной онкологии.

Заключительный доклад сессии «Возможности индивидуализированного подхода к радиойодаблации при раке щитовидной железы» представил А.Ю. Шуринов (Обнинск). Доклад был посвящен радиойодтерапии при раке щитовидной железы, а именно радиойодаблации остатков тиреоидной ткани после выполнения хирургического этапа лечения. В мире нет однозначного суждения о том, каковы должны быть стандарты в выборе вводимой активности. В работе был представлен опыт МРНЦ МЗ РФ по использованию различных активностей ^{131}I . Было показано, что важнейшим фактором, влияющим на



Рис. 3. Участники конференции в отделении радиологии РОНЦ (слева направо С.М. Иванов, О.П. Трофимова, В.И. Мусиенко, Н.Г. Семикоз, Е. Rosenblatt, С.И. Ткачев)

эффективность абляции, является качество и объем выполнения хирургического этапа. При адекватном его выполнении у пациентов без отдаленных метастазов эффективность радиойодобляции практически одинакова при использовании ^{131}I в диапазоне от 2 до 3 ГБк. Более высокие активности необходимы больным, имеющим отдаленные метастазы (в легкие, в кости и пр.)

Председателями второй сессии были Г.Г. Мяткин, А.В. Бойко, F. Nusslin. Здесь было представлено семь докладов: Е. Rosenblatt (IAEA) «Radiation Oncology Education», А.В. Голанова (Москва) «Стереотаксическая лучевая терапия патологических образований спинного мозга и позвоночника», Е.Г. Аникиной (Москва) «Профилактика и лечение лучевых реакций нормальных тканей при комбинированном лечении рака молочной железы», П.И. Тузлукова (Кишинев, Молдавия) «Применение фторафура в различных режимах неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки II–III стадий», G. Margolin (Швеция) «Clinical aspects on HDR and PDR brachytherapy in head and neck cancer with focus on the oral cavity and oropharynx», А.В. Назаренко (Москва) «Лучевая терапия с использованием CyberKnife в лечении новообразований легкого», R. Schmidt (Германия) «Kypho-IORT – a novel approach of intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases».

Первый день конференции завершился выездным ланч-симпозиумом «Перспективы развития интраоперационной лучевой терапии злокачественных новообразований в России» в Swissotel (Красные холмы), отлично организованным компанией «Оптэк» (эксклюзивный представитель Carl Zeiss Meditec в России). Во время ужина в теплой атмосфере представители компании рассказали о преимуществах си-



Рис. 4. Доклад С.В. Канаева (Санкт-Петербург)

стемы интраоперационной лучевой терапии (IORT) для совершенствования организации онкологической помощи населению и привели клинический пример применения системы IORT в Европе.

Третью сессию под председательством С.В. Канаева, В.В. Старинского, О.Г. Утехиной и L. Cozzi открыл доклад из Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина «Стандарты лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга», в котором С.В. Медведев рассказал о современных стандартах и применении новых технологий лучевого лечения больных с метастатическим поражением головного мозга опухолей различных локализаций и гистологического строения. Был представлен современный мультимодальный алгоритм лечения метастазов в головной мозг и приведены рекомендации по лечению пациентов с данной патологией от различных радиологических сообществ ASTRO, CARO, ESTRO, TROG, AANS, CNS и NCCN.

В докладе Е.В. Хмелевского (Москва) «Рак простаты: фотоны, протоны или ионы» были представлены данные об особенностях пучков тяжелых заряженных частиц, способных повлиять на эффективность лучевой терапии. Рассмотрены противоопухолевые и токсические эффекты клинического применения пучков фотонов, протонов и тяжелых ионов у больных раком предстательной железы. Несмотря на предпочтительные результаты протонной и ионной терапии, на окончательный вывод о преимуществах каждого из методов можно рассчитывать лишь после их прямого сопоставления в рамках рандомизированного исследования.

В докладе И.И. Минаило (Минск, Белоруссия) «Индивидуальная радиочувствительность немелкоклеточного рака легких. Факторы прогноза» предложен новый подход к разработке способов определе-

ния индивидуальной радиочувствительности немелкоклеточного рака легкого, исходя из хорошо известного факта, что критерием радиочувствительности опухоли в клинике является степень ее ответа на лучевое воздействие. На основании многофакторного анализа для оценки весовой значимости изучаемых параметров в индивидуальном прогнозировании ответа немелкоклеточного рака легкого на лучевое воздействие было выделено 11 прогностически значимых параметров. Разработанная математическая модель определения индивидуальной радиочувствительности немелкоклеточного рака легкого у неоперируемых пациентов позволяет выработать адекватную тактику ведения конкретного пациента с выделением групп пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания и пациентов с благоприятным прогнозом заболевания.

В докладе «Современные технологии консервативного лечения рака полости рта и красной каймы губ» В.А. Титова (Москва) отметила, что в основе лучевой терапии лежат новые технологии с 3D дозиметрическим планированием. Для внутритканевой терапии применяются режимы высокой мощности дозы на базе аппаратов с источниками ^{60}Co и ^{192}Ir . Повышение противоопухолевой эффективности лечения связано с применением локальной лазерной гипертермии на аппарате Лазон-ФТ, который позволяет одновременно реализовать также фотодинамическую терапию в сочетании с термотерапией у больных при противопоказаниях к сочетанной лучевой терапии. Докладчиком были рассмотрены вопросы комплексной профилактики и лечения лучевых осложнений (НИЛИ, озон, противолучевые гели с деринатом), что снижает частоту осложнений в 2 раза.

Также на секции были заслушаны доклады Luca Cozzi (Швейцария) о возможностях клинического использования технологии RapidArc, О.Г. Утехиной (Рига, Латвия) «Возможности применения стереотаксической лучевой терапии при лечении первичного и метастатического рака печени», Ferran Edo Guedea (Испания) «Stereotactic body radiotherapy with TrueBeam™ – Clinical experiences at the Catalan Institute of Oncology», Ph. Poortmans (Бельгия) «ESTRO educational activities», Н.Г. Семикоз (Донецк, Украина) «Лучевая терапия в комплексном лечении больных с деструктивными формами рака молочной железы».

На заключительной четвертой сессии, где председателями были С.И. Ткачев, А.П. Серяков, Ph. Poortmans и И.Г. Тарутин, были представлены доклады Ph. Poortmans (Бельгия) «How to optimise radiation treatment in breast cancer?», А.А. Жарикова (Обнинск) «Первый опыт лечения больных поздними лучевыми повреждениями органов малого таза малоинвазив-

ными методами под контролем УЗИ», И.Н. Кихтенко (Днепропетровск, Украина) «Методика лечения поздней лучевой язвы электромагнитным полем сверхнизкой частоты».

С.В. Канаев (Санкт-Петербург) рассказывал о возможности использования радионуклидных методов диагностики для планирования лучевой терапии. Анализу подверглись 230 пациенток раком молочной железы (РМЖ), 86 больных с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) и 556 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). В соответствии с данными радионуклидных методов диагностики, тактика лучевого лечения была изменена у 75–85 % больных РМЖ и у 16 % пациентов с НМКРЛ. При ЛХ результаты радионуклидных методов привели к коррективке объема тканей, подвергаемых радиотерапии, на 27 % – при облучении забрюшинных лимфоузлов, в 67 % – селезенки. Кроме того, радионуклидная визуализация костного мозга оказала влияние на тактику лучевого лечения у 10 % первичных больных и 27 % пациентов с рецидивом ЛХ.

Предметом доклада И.В. Дрошневой (Москва) «Сопроводительная терапия при облучении злокачественных опухолей малого таза» была новая инновационная технология получения материалов «Колетекс», обеспечивающая направленное дозированное подведение лекарств и биологически активных веществ к области опухоли и окружающих ее нормальных тканей. Данная технология не только позволяет создать высокую концентрацию лекарственных веществ избирательно в зоне лучевого воздействия, но и обеспечить их пролонгированный выход в подлежащие ткани. Развитие лучевых реакций является основным лимитирующим фактором для проведения лучевой терапии без перерыва и возможности подведения планируемой дозы облучения. Снизить частоту и тяжесть лучевых реакций со стороны нормальных тканей, обеспечив тем самым возможность лучевого лечения без перерыва – один из способов повышения эффективности лучевой терапии. Тяжелые лучевые реакции ухудшают качество жизни больных и требуют длительного серьезного лечения. Таким образом, применение гидрогелевого материала «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» позволяет: провести курс лучевой терапии без перерыва, уменьшить количество дней пребывания пациенток в стационаре, снизить количество препаратов для симптоматического лечения, уменьшить количество и степень выраженности лучевых реакций со стороны слизистой влагалища, мочевого пузыря и прямой кишки и, наконец, улучшить качество жизни пациенток.

В докладе «Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевого лимфоузла у больных раком молочной железы» А.В. Петров-

вский (Москва) сообщил о том, что применение лимфотропного радиофармпрепарата позволяет с высокой степенью точности диагностировать поражение сторожевых лимфоузлов у больных раком молочной железы. Это может являться показанием к сохранению регионарных лимфоколлекторов у определенной категории пациентов. Отсутствие с 2008 года зарегистрированного лимфотропного препарата в России, к сожалению, не позволяет рутинно проводить данную процедуру. В этой связи возможность нецелевого использования остеотропных РФП может явиться альтернативой лимфотропным коллоидам в странах, где они не зарегистрированы, однако данный вариант выявления сторожевых лимфоузлов требует дополнительного изучения.

В заключительном докладе второго дня конференции «Современные технологии облучения рака предстательной железы: анализ литературных данных и собственного опыта» С.Н. Новиков (Санкт-Петербург) еще раз подчеркнул, что лучевая терапия занимает одно из ведущих мест в лечении пациентов раком предстательной железы. Широкое внедрение новых лечебных технологий в клиническую практику предоставляет дополнительные возможности для увеличения эффективности терапии и снижения нежелательных эффектов лечения. В докладе были продемонстрированы принципиальные особенности высокодозной брахитерапии, ее роль в лечении пациентов раком предстательной железы различных категорий риска на основе собственного опыта и данных литературы.

Последний день конференции открыл президент АМФР проф. В.А. Костылев. В своей презентации «Конференции АМФР. Ассоциации медицинских физиков России 20 лет!» он рассказал об идее и источниках создания АМФР, ее деятельности, международных партнерах, созданных и развивающихся в рамках Ассоциации проектах, организованных и проведенных конференциях и конгрессах, издательской деятельности и других итогах 20-летней работы. Далее

начал свою работу круглый стол «Организация и координация деятельности по модернизации», в рамках которого с докладами об образовательном процессе медицинских физиков в НИЯУ МИФИ и МГУ выступили В.А. Климанов и С.М. Варзарь. Большой интерес вызвали доклады Д.О. Дубинкина (Москва) «Актуальные вопросы научно-технического и инженерингового сопровождения при создании объектов ядерной медицины: от концепции до запуска в эксплуатацию» и С.Б. Булова (Москва) «Конкурс Varian Start-Up Challenge для российских наукоемких стартап-проектов и развитию атомной медицины».

В заключение прошло совещание рабочей группы по развитию атомной медицины Комиссии государств-участников СНГ по использованию атомной энергии в мирных целях. Был заслушан доклад исполнительного директора Некоммерческого учреждения «Институт медицинской физики и инженерии» М.В. Кисляковой о создании регионального центра СНГ по повышению квалификации медицинских физиков и о разработке предложений по развитию медицинской радиационной физики, ядерной медицины и радиационной онкологии. В сообщении вице-президента АМФР Б.Я. Наркевича были сформулированы предложения АМФР о создании в странах-участницах СНГ сети поверочных дозиметрических лабораторий. Были также заслушаны сообщения главного радиолога Украины Н.Г. Семикоз (Донецк) и З.М. Измайловой (Бишкек), иллюстрирующие состояние радиационной онкологии и ядерной медицины в Украине и Киргизии. В последнем из них было представлено проектное предложение о модернизации радиационной онкологии и ядерной медицины в Киргизии, адресованное Комиссии государств участников СНГ по использованию атомной энергии в мирных целях.

Поступила: 15.04.2013