

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2015

Том 60

№ 1

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

Заместитель главного редактора:
К.В. Котенко (оперативное руководство)

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, И.П. Коренков

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: И.А. Гусев, С.М. Шинкарев

Зарубежные связи: В.Б. Назаров, 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

Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2015

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Оценка эффективности P53-зависимой системы сохранения стабильности генома по содержанию микроРНК и мРНК в крови онкологических больных <i>Л.В. Шуленина, В.Ф. Михайлов, Е.В. Ледин, Н.Ф. Раева, Г.Д. Засухина</i>
	15	Влияние хронического радиационного воздействия на регенеративный потенциал фибробластов кожи <i>И.И. Еремин, А.Ю. Бушманов, А.В. Аклеев, Г.П. Димов, А.А. Пулин, И.Н. Корсаков, П.С. Еремин, Н.Л. Лазарева, В.Л. Зорин, К.В. Котенко</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	20	Значимость адекватной информации о действии ионизирующего излучения в современном мире <i>А.К. Гуськова</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	26	Язва-рак кожи в исходе местного лучевого поражения <i>И.А. Галстян, Н.М. Надежина, М.Г. Левадная, А.В. Аксененко</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	33	Кардиоваскулярные осложнения у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения <i>О.П. Трофимова, О.И. Чебан, З.П. Михина, С.В. Медведев, Ю.И. Прямикова, Н.П. Шипилина, Е.В. Тимошкина, Е.В. Поддубская, А.А. Маклакова, Н.В. Векова, О.С. Зайченко, А.В. Бердник, Ю.В. Быкова, М.П. Баранова, И.П. Коваленко, Л.Е. Ротобельская, С.И. Ткачёв</i>
	39	Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии <i>Г.С. Жамгарян, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ю.И. Тюкалов</i>
ОБЗОР	45	К вопросу об использовании лекарственных форм пентамина и цинкацина <i>В.Ю. Ковтун, В.Д. Гладких, Ю.А. Давидович, Е.С. Жорова, В.В. Огородникова, И.К. Беляев, В.И. Краснюк</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	54	Формирование оптимального дозового поля при внутритканевой лучевой терапии как задача покрытия мишени кругами одинакового радиуса <i>Л.Я. Клеппер</i>
РЕЦЕНЗИЯ	62	В.А. Костыльёв, Б.Я. Наркевич. Радиационная безопасность в медицине. Учебное пособие. – М.: АМФ-Пресс, 2014, 202 с. <i>Л.А. Ильин</i>
ХРОНИКА	66	Информация о VII съезде по радиационным исследованиям «Радиационная защита и модификация эффектов радиации», Москва, 21–24 октября 2014 г. <i>Л.М. Рождественский, В.Ю. Нугис</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	72	Оценка доз облучения и экспертиза профессиональной пригодности при алиментарном поступлении цезия-137 <i>Б.А. Кухта, Н.Н. Кононыкина, В.И. Краснюк, А.А. Молоканов, А.Г. Цовьянов, В.Н. Яценко, П.П. Ганцовский, Е.О. Грановская, О.А. Касьмова, А.С. Кретов</i>
НОВЫЕ КНИГИ	75	Гребенюк А.Н., Сидоров Д.А., Башарин В.А. и соавт. Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф: Учебник для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. – Т. 1. Безопасность жизнедеятельности. – СПб.: ВМедА, 2014, 220 с.
	76	Гребенюк А.Н., Сидоров Д.А., Башарин В.А. и соавт. Практикум по безопасности жизнедеятельности и медицине катастроф: Учебное пособие для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб.: ВМедА, 2014, 190 с.
БИБЛИОГРАФИЯ	77	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». На русском языке
	81	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». На английском языке

CONTENTS № 1 – 2015

RADIATION BIOLOGY	5	Evaluation of P53-Dependent System of Maintaining the Genome Stability by Content of MicroRNA and MRNA in Blood of Cancer Patients <i>L.V. Shulenina, V.F. Mikhailov, E.V. Ledin, N.F. Raeva, G.D. Zasukhina</i>
	15	The Influence of Ionizing Radiation on Fibroblasts' Secretion and Proliferation <i>I.I. Eremin, A.Yu. Bushmanov, A.V. Akleyev, G.P. Dimov, A.A. Pulin, I.N. Korsakov, P.S. Eremin, N.L. Lazareva, V.L. Zorin, K.V. Kotenko</i>
RADIATION SAFETY	20	The Importance of Appropriate Information on Ionizing Radiation Effect in Present-Day World <i>A.K. Guskova</i>
	26	Ulcer-Cancer of the Skin as an Outcome of Local Radiation Injury <i>I.A. Galstyan, N.M. Nadejina, M.G. Levadnaya, A.V. Aksenenko</i>
	33	Cardiovascular Complications in Patients with Breast Cancer after Breast-Conserving Treatment <i>O.P. Trofimova, O.I. Cheban, Z.P. Mikhina, S.V. Medvedev, Ju.I. Prjamikova, N.P. Schipilina, E.V. Timoshkina, E.V. Poddubskaya, A.A. Maklakova, N.V. Vekova, O.C. Zaichenko, A.V. Berdnik, Ju.V. Bikova, M.P. Baranova, I.P. Kovalenko, L.E. Rotobelskaya, S.I. Tkachev</i>
	39	Combined Modality Treatment Including Intraoperative Electron and External Beam Radiation Therapies for Soft Tissue Sarcomas <i>G.S. Zhamgaryan, L.I. Musabaeva, V.A. Lisin, Yu.I. Tyukalov</i>
	45	Drug Formulation of the Ca-DTPA and Zn-DTPA <i>V.Y. Kovtun, V.D. Gladkih, Y.A. Davidovuch, E.S. Zhorova, V.V. Ogorodnikova, I.K. Belyaev, V.I. Krasnjuk</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	54	Formation Optimum Doses Fields in Interstitial Radiotherapy as the Problem of the Covering of the Target by Circles of Identical Radius <i>L.Ya. Klepper</i>
REVIEW	62	V.A. Kostylev, B.Ya. Narkevitch. Radiation Safety in Medicine. Training manual. — Moscow, 2014, 202 pp. <i>L.A. Il'vin</i>
CHRONICL	66	Information about VII Conference on Radiation Studies “Radiation Safety and Modification of Radiation Effects”, Moscow, October 21–24, 2014
MEDICAL PRACTICE ISSUE	72	Assessment of the Dose and the Occupational Suitability in Case of Ingestion Intake of Cesium-137 <i>B.A. Kukhta, N.N. Kononykina, V.I. Krasnyuk, A.A. Molokanov, A.G. Tsovyanov, V.N. Yatsenko, P.P. Gantsovsky, E.O. Granovskaya, O.A. Kasymova, A.S. Kretov</i>
NEW BOOKS	75	Grebenyuk A.N., Sidorov D.A., Basharin V.A. et al. Life Safety. Disaster Medicine: A textbook for students of medical and pharmaceutical universities (faculties). Ed. A.N. Grebenyuk. — Part 1. Health and Safety. — Saint-Petersburg, Military Medical Academy, 2014, 220 p.
	76	Grebenyuk A.N., Sidorov D.A., Davydova E.V. et al. Workshop on life safety and disaster medicine: A manual for students of medical and pharmaceutical universities (faculties) / Ed. AN Grebenyuk. — Part 1. Health and Safety. — Saint-Petersburg, Military Medical Academy, 2014, 190 p.
BIBLIOGRAPHY	77	Rules for Authors of Papers to be Published in Journal of Medical Radiology and Radiation Safety. In Russian
	81	Rules for Authors of Papers to be Published in Journal of Medical Radiology and Radiation Safety. In English

**Л.В. Шуленина¹, В.Ф. Михайлов¹, Е.В. Ледин², Н.Ф. Раева¹,
Г.Д. Засухина³**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ P53-ЗАВИСИМОЙ СИСТЕМЫ
СОХРАНЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА ПО СОДЕРЖАНИЮ
МИКРОРНК И МРНК В КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

L.V. Shulenina¹, V.F. Mikhailov¹, E.V. Ledin², N.F. Raeva¹, G.D. Zasukhina³

**Evaluation of P53-Dependent System of Maintaining the Genome Stability
by Content of MicroRNA and MRNA in Blood of Cancer Patients**

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать содержание зрелых mir125b, mir21, mir34a, mir145, mir 16, let7a, а также мРНК генов P53, MDM2, MDMX, модулирующих активность p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, в крови онкологических больных до и после лучевой терапии для оценки прогноза заболевания и выявления наиболее перспективных мишеней для фармакологической коррекции.

Материал и методы: В работе использовали цельную кровь пациентов с диагнозом рак предстательной железы (РПЖ), рак молочной железы (РМЖ), рак головы и шеи (РГШ), полученные до и после курса ЛТ. Контролем служила кровь здоровых доноров. ЛТ проводили на установке «РОКУС» (⁶⁰Co). Суммарная доза облучения за курс лечения составляла около 70 Гр. Содержание зрелых микроРНК и мРНК определяли при помощи количественной обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с ген-специфическими праймерами. Относительная экспрессия рассчитывалась согласно методу $\Delta\Delta C_t$. Статистическая обработка результатов проводилась с применением парного критерия Вилкоксона и непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные приведены как медиана и квартили, нормированные к медиане группы «контроль», принятой за 1.

Результаты: В крови у пациентов РПЖ, по сравнению с донорами, выявлена низкая экспрессия MDMX и высокое содержание mir21 и let7a. ЛТ приводила к увеличению mir34a и не влияла на другие показатели. У пациентов РМЖ до ЛТ наблюдали высокие значения mir145, mir21, mir34. Экспрессия MDM2 после ЛТ падала. У больных РГШ обнаруживается существенное превышение уровня mir21, mir145, mir34a относительно контроля, ЛТ приводила к увеличению содержания let7a.

Заключение: Низкая эффективность функционирования P53-зависимой системы поддержания стабильности генома является фактором, обеспечивающим высокую радиорезистентность опухолей. Инактивация p53 в раковых клетках осуществляется за счет мутаций в гене P53, повышения активности его эндогенных ингибиторов MDM2, MDMX и изменения баланса регуляторов системы зрелых mir16, 21, 34, 125, 145. Обнаружено увеличение содержания mir145, mir21, mir34, let7 у пациентов с новообразованиями. Предполагается, что изменения экспрессии этих показателей в периферической крови онкобольных могут иметь информационную значимость для оценки эффективности лечения и разработки фармакологических средств коррективки p53-зависимой системы.

Ключевые слова: лучевая терапия, онкологические больные, стабильность генома, p53-зависимая система сохранения, mir125b, mir21, mir34a, mir145, mir16, let7a, таргетные препараты

ABSTRACT

Purpose: To explore the content of mature mir125b, mir21, mir34a, mir145, let7a, mir16 and mRNA of P53, MDM2, MDMX genes, modulating activity of p53-dependent system of maintaining the genome stability in blood of cancer patients before and after radiotherapy for evaluation of disease prognosis and identification of the most promising targets for pharmacological correction.

Material and methods: We used the whole blood of patients with prostate cancer, breast cancer, head and neck cancer which was received before and after radiation therapy. The control was the blood of healthy donors. Radiation therapy was carried out on the equipment ROCUS (⁶⁰Co). The total dose of irradiation was about 70 Gy. The content of the mature microRNA and mRNA was determined using the quantitative reverse-transcription real-time PCR with gene-specific primers. Relative expression was calculated according to the method $\Delta\Delta C_t$. Statistical analysis of the results was carried out by the Mann–Whitney and Wilcoxon tests. Data are presented as median and quartiles, normalized to median of control group accepted as 1.

Results: The low expression of MDMX and high content of both mir21 and let7a were found in the blood of prostate cancer patients in comparison with blood of donors. Radiotherapy increased mir34a, but did not influence on another indicators. The breast cancer patients have high level mir145, mir21 and mir 34a before radiotherapy. Expression of MDM2 after radiotherapy declined in blood of these persons. The patients with head and neck cancer revealed significantly high level of mir21, mir145, mir34a and radiotherapy caused an extension of let7a.

Conclusion: The low efficiency of functioning P53- dependent system, maintaining the genome stability is the precondition factor of tumors' high radioresistance. Inactivation of p53 in cancer cells is due to mutations in the p53 gene, increased activity of the endogenous inhibitors of MDM2, MDMX and balance of mature mir16, 21, 34, 125, 145. It was found the increase of mir145, mir21, mir34a, and let7a content in blood of oncologic patients. It is presumed that the changes of expression these indicators support the information about the effectivity of therapy and for development of p53-dependent-system-drugs.

Key words: radiotherapy, cancer patients, genome stability, p53-dependent system maintaining mir125b, mir21, mir34a, mir145, mir16, let7a, targeted compounds

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: shulenina2010@mail.ru
² Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва
³ Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН, Москва

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: shulenina2010@mail.ru
² Treatment-and-rehabilitation Center of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
³ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Введение

В настоящее время ведущими средствами при лечении онкологических заболеваний являются хирургическое вмешательство и комбинированное применение химио- и лучевой терапии. Однако высокая токсичность применяемых химиопрепаратов, не обнаруживаемые при клиническом обследовании пациентов отдаленные метастазы, а также развитие вторичных опухолей после лечения требует совершенствования схем оказания медицинской помощи. В частности, ведется поиск средств, позволяющих усилить действие лучевой и химиотерапии [1].

Остается актуальным и создание ранних диагностических маркеров онкозаболевания и маркеров оценки эффективности лечения.

При всем разнообразии нарушений экспрессии генов и эпигенетических изменений при онкотрансформации важнейшими являются сбои функционирования систем, отвечающих за сохранение стабильности генома, пролиферацию клеток и их инвазию. Проявление нестабильности генома является специфическим признаком, присущим раковым клеткам. P53 —зависимая система является основной системой противодействия развитию этого состояния. В нормальных клетках p53 играет центральную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК [2]. Транскрипционный фактор p53 в ответ на генотоксическое воздействие накапливается в ядре, регулируя экспрессию генов-мишеней и активацию/инактивацию различных путей для поддержания клеточного гомеостаза, и, в первую очередь, сохранения целостности генома [3–5]. Среди обширного набора механизмов, используемых раковыми клетками для выживания, инактивация p53 — одна из наиболее частых и эффективных стратегий. P53-сигнальный путь находится в неактивном состоянии и является определяющим фактором развития почти всех видов рака человека. Непосредственными причинами инактивации этой сигнальной системы являются мутации в гене P53 [6]. Показано, что ген P53 поврежден в более 50 % всех опухолей, в частности, 20–30 % опухолей молочной железы, 3–42 % предстательной железы и 30–70 % опухолей головы и шеи несут либо точечные мутации, либо делеции P53. Другим механизмом, регулирующим активность онкосупрессора p53, является его взаимодействие с убиквитин-зависимой E3-лигазой mdm2 и её структурным гомологом mdmX [7, 8]. Обнаружено, что функциональный уровень p53 в клетке в нормальных условиях находится под контролем этих белков, определяющих либо протеосомную деградацию p53, либо ингибирование активности p53. Наконец, в последние годы интенсивно изучается возможность изменения функционирования p53-сигнального пути в опухолевых клетках

при помощи микроРНК. МикроРНК — класс малых (18–24 пн) не кодирующих белки РНК, которые включены в регуляцию экспрессии генов-мишеней на посттранскрипционном уровне. МикроРНК могут ковалентно связываться с комплементарными последовательностями 3'-UTR-региона мРНК и репрессировать трансляцию, а могут взаимодействовать с белковыми факторами и обеспечивать стабильность мРНК. МикроРНК управляет многими биологическими процессами, в том числе принимают прямое участие в онкогенезе [9]. Гены микроРНК часто расположены на хрупких геномных участках, нарушение которых наблюдается в раковых клетках при развитии геномной нестабильности [10, 11].

Показано, что miR125b связывается с мРНК гена P53, ингибирует экспрессию этого белка. К числу микроРНК, осуществляющих под влиянием активированного p53 остановку клеточного цикла и индукцию апоптоза, относятся такие микроРНК как miR16, miR34a, miR145 [12, 13]. В роли антагониста действия p53 на эти процессы выступает miR21. В периферической крови микроРНК находятся не только в клетках, но и в составе экзосом, выделяющихся из клеток опухолей [14]. Поэтому микроРНК, выделенные опухолью в периферическую кровь либо в плазму крови, способны быть биомаркерами для обнаружения онкотрансформации и для прогноза эффективности лечения.

Установлено, что опухоли имеют менее инвазивный фенотип после восстановления p53 [15–17]. В настоящее время ведется поиск лечебных средств, приводящих к активации p53-сигнального пути, как одной из перспективных терапевтических стратегий для борьбы с раком. Синтезированы препараты, способные восстанавливать работу инактивированного онкосупрессора p53 при наличии мутаций в кодирующей последовательности [18]. Ингибитор mdm2 — препарат Nutlin-3 прошел стадию клинических испытаний для лечения ретинобластомы [19]. Найдены и ингибиторы молекулы mdmX [20], которые также обладают антиканцерогенным действием. Получены искусственные аналоги онкосупрессорных микроРНК и так называемые «антиМИРы». Разрабатываются способы доставки этих соединений в злокачественные клетки. Многие препараты показали свою перспективность на стадии экспериментальных исследований, некоторые уже готовы к клиническим испытаниям, а часть из них уже прошла их. Очевидно, что при выявлении в опухолях мутаций в гене P53, активации генов, кодирующих ингибиторы этого онкосупрессора, либо наличия дисбаланса содержания зрелых микроРНК, модулирующих работу p53-сигнального пути, необходимы корректирующие воздействия, восстанавливающие систему сохранения стабильности генома. Актуален вопрос о возмож-

ности идентификации нарушений содержания ключевых молекул p53-зависимой системы сохранения стабильности генома при анализе более доступной, по сравнению с опухолями, периферической крови онкологических больных.

Поэтому представляет интерес оценить информационную значимость определения содержания в периферической крови зрелых микроРНК (let7a, mir16, mir21, mir34a, mir125b, mir145) и мРНК генов P53, MDM2, MDMX у онкологических больных, как показателей функционирования p53-зависимой системы сохранения стабильности генома до и после лучевой терапии, что в дальнейшем может помочь в изучении механизмов радиорезистентности опухолей и последующего тестирования таргетных препаратов.

Материал и методы

Объектом исследования явились образцы крови от 61 пациента с различными онкологическими заболеваниями. 33 пациентам был поставлен диагноз рак предстательной железы с классификацией от T₁N₀M₀ до T₃N₀M₀, 15 пациентам — рак молочной железы от T₁N₀M₀ до T₄N₁M₀, 13 пациентам — рак в области головы и шеи, включающими новообразования носоглотки, гортани, языка и верхнечелюстной пазухи. Больные находились на стационарном лечении в радиотерапевтическом отделении Главного военного клинического госпиталя им.Н.Н. Бурденко в 2010–2011 гг. Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтической установке «РОКУС» (источник радионуклид ⁶⁰Co) по стандартным лечебным протоколам. Суммарная очаговая доза за курс лечения составляла около 70 Гр. Взятие крови у пациентов осуществляли дважды: до проведения ЛТ и после ЛТ при выписке больного.

Выделение тотальной РНК проводили тризольным методом с использованием набора Trizol RNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген») в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Синтез комплементарной ДНК (кДНК) для генов P53, MDM2, MDMX на выделенной РНК проводили с помощью набора реагентов для реакции обратной транскрипции GenePak RT Core (ООО «Лаборатория Изоген»), содержащего обратную транскриптазу М-MLV, ингибитор РНК-аз RNasin, случайные гекса- и нанонуклеотидные праймеры, дезоксинуклеотидтрифосфаты и оптимизированную буферную систему.

Суммарная РНК содержала фракцию зрелых микроРНК, которая добавлялась в реакцию обратной транскрипции с использованием готового набора GenePak RT Core (ООО «Лаборатория Изоген»), не содержащего случайные гексамеры, но со специфическими stem-loop-праймерами (НПФ «Литех»

к miR21, mir34a, mir125b, mir145, mir16, let-7a. Обратную транскрипцию осуществляли на амплификаторе «Терцик» (НПФ «ДНК-технология») в следующих условиях: 16 °С/30 мин, 42 °С/30 мин и 85 °С/5 мин. Для оценки специфичности синтеза первой цепи кДНК были использованы отрицательные контроли, не содержащие РНК.

ПЦР в реальном времени осуществляли на амплификаторе DTprime 5M3 (НПО «ДНК-Технология») в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green (Thermo Scientific Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) или специфического TaqMan-зонда (ООО «ДНК-синтез»). Олигонуклеотидная последовательность праймеров и зондов для человека, а также температурный профиль ПЦР были взяты из зарубежных работ и адаптированы к нашим условиям. Полученные данные анализировали с использованием метода $\Delta\Delta C_t$.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0 и включала в себя определение медианы и интерквартильного размаха. Каждая ПЦР проводилась не менее двух раз, для оценки достоверности различий применялись непараметрический критерий Манна–Уитни, либо парный критерий Вилкоксона. Значения медианы в контрольной группе были приняты за 1, а значения медианы в исследуемых группах показывали во сколько раз уровень экспрессии гена выше или ниже по отношению к контрольной группе.

Результаты и обсуждение

Поиск в биологических жидкостях маркеров, позволяющих оценить риск развития онкотрансформации, эффективность лечения и прогноз заболевания, ведётся уже в течение нескольких десятилетий. В последние годы для решения этих задач используются современные геномные и постгеномные технологии. В опухолевых клетках и крови определены многие показатели, имеющие отношение к p53-зависимой системе сохранения клеточного гомеостаза. Ниже анализируются данные, полученные в этих исследованиях, которые сопоставляются с изученным нами в крови комплексом молекул, характеризующим активность p53 у больных РПЖ, РМЖ и РГШ, и оценивается их информационная значимость.

Известно, что свободные опухолевые клетки могут обнаруживаться в периферической крови у пациентов с различными онкологическими заболеваниями и являться источником, пригодным для обнаружения мутаций в P53 гене опухолей. Кроме того, в плазме крови циркулирует небольшое количество свободной ДНК, которое увеличивается в присутствии злокачественных новообразований. Показано,

что теоретически этот материал пригоден для обнаружения мутаций в опухолях [21, 22]. В нескольких клинических исследованиях обнаружено, что мутации, выявленные в опухолях, могут также быть определены в циркулирующей ДНК плазмы [23, 24]. Однако возможность определения мутаций в гене P53 в опухолевых клетках при изучении периферической крови, а не новообразований, является проблематичной. Так, при исследовании периферической крови у не имевших онкологических заболеваний лиц, подвергавшихся действию различных генотоксических факторов, включая систематическое курение, обнаружены мутации в «горячих точках» генов P53 и Ras [25]. По-видимому, эти данные свидетельствуют о снижении эффективности функционирования p53-зависимой системы сохранения генома и могут быть использованы для формирования групп риска [26]. Поэтому обнаружение мутации в гене P53 в периферической крови явно недостаточно для заключения о наличии опухолей с мутациями в P53 и для основанных на этих данных рекомендаций к применению препаратов, восстанавливающих функции мутантного онкосупрессора в опухолевых клетках. Очевидна необходимость исследования биоптата. В России общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) с 2012 г. развивает крупный лабораторный проект по определению мутаций в генах, являющихся мишенями для уже созданных препаратов у онкологических больных. Тестирование гистологического блока, полученного из клиники, в созданной сети сертифици-

рованных лабораторий помогает определить, какие именно таргетные препараты необходимы больным.

Как ранее было указано, другим механизмом, регулирующим активность онкосупрессора p53, является его взаимодействие с ингибиторами mdm2 и mdmX (рис. 1А). Mdm2 и mdmX связываются с p53 и препятствуют его активации. Mdm2 при низкой концентрации в клетке выводит p53 из ядра в цитоплазму, а при высокой — способствует протеосомной деградации. Увеличение содержания белка p53 приводит к усилению транскрипции гена MDM2. Таким образом, mdm2 необходим для поддержания низкого уровня p53 в клетке. Время жизни mdm2 мало и сопоставимо с временем жизни p53. MdmX обладает большим временем жизни, также препятствует активности p53, но не способствует разрушению онкосупрессора. Наоборот, вступая во взаимодействие с Mdm2, MdmX защищает онкосупрессор от деградации. В связи с этим важно отношение содержания Mdm2 и MdmX. При высокой величине значений отношения Mdm2 / MdmX p53-зависимая система поддержания стабильности генома обладает низкой активностью, при низком соотношении способна эффективно реагировать на действие генотоксических факторов из-за накопления p53 [27]. В онкотрансформированных клетках при высокой активности сигнальных путей ростовых факторов через тирозинкиназные рецепторы и Ras усиливается транскрипционная активность гена MDM2 [28]. Это приводит к увеличению мРНК и белка Mdm2 и снижается активность онкосупрессора p53.

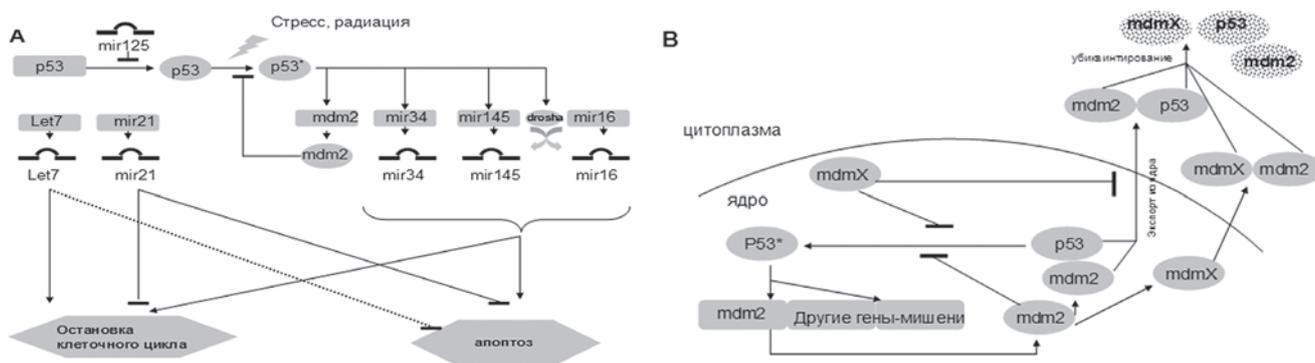


Рис. 1. Упрощенная схема регуляции функциональной активности p53 с помощью микроРНК (А) и mdm2/mdmX-белкового комплекса (В).

□ — ген; ○ — белок; ● — деградированный белок; —| — зрелая микроРНК; → — активация процесса; —| — ингибирование процесса; ...| — ингибирование при высоком содержании; p53* — активный p53

мРНК в крови находятся либо в циркулирующих клетках, либо в плазме в составе экзосом, которые защищают РНК от деградации. Установлено, что различные клетки способны продуцировать экзосомы. К их числу относятся ретикулоциты [29], В и Т лимфоциты [30, 31], эпителиальные клетки [32] и, конечно, клетки опухолей [33].

Из литературы известно, что микроРНК в плазме крови может находиться не только в экзосомах, но и в комплексе с белками Ago2 и липопротеидами высокой плотности HDL [34,35]. Таким образом, определяемая в крови микроРНК несет информацию о состоянии не только циркулирующих клеток, но и клеток опухолей, активно продуцирующих эти сигнальные молекулы, что позволяет надеяться на использование получаемых результатов в качестве показателей онкотрансформации, прогноза и эффективности лечения. На рис. 1В схематично представлено место изученных нами микроРНК в регуляции активности p53-зависимой системе сохранения стабильности генома.

Анализ периферической крови позволил установить, что мРНК могут быть информативны для характеристики опухолей у онкологических больных. Исследование полного транскриптома, состоящего из 1800 мРНК, обнаруживаемых в сыворотке, либо в плазме периферической крови здоровых доноров и онкобольных, показало, что наборы мРНК генов могут быть маркерами заболеваний [36]. Из-за многофакторного характера онкогенеза и индивидуальных различий в качестве наиболее перспективного подхода авторами предлагалось использование панели биомаркеров для получения диагностической и прогностической информации. В проведенных исследованиях показана возможность определения стадий заболевания, начиная с T₁N₀M₀, с возможностью прогноза плоскоклеточного рака гортани. При этом чувствительность и специфичность комбинации маркеров составила 84 %.

Установлено высокое содержание мРНК гена MDM2 в опухолях молочной и предстательной желез [37]. По литературным данным известно, что гиперэкспрессия mdm2 в опухолях является показателем плохого прогноза [38]. Однако при исследовании содержания мРНК гена MDM2 в периферической крови 52 больных раком молочной железы не было выявлено отличий от уровня мРНК этого же гена у здоровых доноров [39]. Следовательно, определение мРНК гена MDM2 в крови не коррелировало с высокими величинами этой мРНК в опухолях.

Содержание мРНК генов P53, MDM2 и MDMX, а также микроРНК в крови у пациентов с диагнозом РМЖ, РПЖ и РГШ, определённые нами, представлено в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что медиана содержания мРНК гена MDM2 в периферической крови пациентов РПЖ, РМЖ и РГШ до ЛТ не отличалась от уровня, наблюдаемого у здоровых доноров. Выявлено существенное снижение медианы содержания мРНК MDMX и увеличение отношения MDM2/MDMX у пациентов с РПЖ как до, так и после ЛТ. Однако вопрос о том, какую информацию может нести снижение MDMX в крови, еще предстоит выяснить. Получение информации об экспрессии mdm2/mdmX неинвазивными методами чрезвычайно важно, поскольку показано, что ингибирование экспрессии MDM2 приводит к антиканцерогенному эффекту и усиливает действие химиотерапии независимо от того, имели ли опухолевые клетки ген P53 дикого или мутантного типа, либо ген P53 отсутствовал [40]. Найдено, что механизмом антиканцерогенного действия препарата XI-011 является ингибирование промотора гена MDMX, которое приводит к уменьшению синтеза мРНК гена MDMX, снижению уровня белка mdmX и активации p53 [41].

Mir125b соединяется с мРНК гена P53 и инактивирует её, а зрелая mir21 противодействует остановке клеточного цикла, защищает клетки от апоптоза и стимулирует пролиферацию. Остальные изученные нами микроРНК могут проявлять свойства онкосупрессоров. Mir16, mir 34, mir145 являются мишенями для транскрипционного фактора p53, и их зрелые микроРНК способствуют остановке клеточного цикла и индукции апоптоза. Let7 активируют процессы дифференцировки клеток.

Наш анализ изменений микроРНК показывает, что в периферической крови у онкологических больных ещё до проведения ЛТ обнаруживается существенное увеличение количества let7a (РПЖ и РГШ), mir21(РПЖ, РМЖ и РГШ), mir145 (РМЖ и РГШ), mir34a (РМЖ и РГШ) по сравнению с контролем. Литературные данные свидетельствуют о том, что в периферической крови при РПЖ, РМЖ и РГШ может наблюдаться увеличение содержания зрелой let7a [42]. В сыворотке крови у больных РМЖ обнаруживается высокий уровень mir21 и mir34a [43]. У больных РГШ и РПЖ в плазме отмечено увеличение содержания mir21[42,44]. Таким образом, полученные нами результаты по содержанию микроРНК в крови у онкологических больных в целом не противоречат исследованиям других авторов. Важно, что изменение содержания исследованных нами микроРНК, связанных с функционированием p53-зависимой системы поддержания стабильности генома, у больных РПЖ, РГШ и РМЖ различалось. Высокое содержание mir21 у всех онкологических больных свидетельствует о стимуляции пролиферации, с одной стороны, и повышении радиорезистент-

Таблица 1

Уровень мРНК генов P53, MDM2, MDMX и содержания зрелых микроРНК mir21, mir34a, mir125b, mir145, mir16, let-7a в крови онкологических больных с диагнозом рак предстательной железы (РПЖ), рак молочной железы (РМЖ) и рак головы и шеи (РГШ) до и после проведения дистанционной лучевой-терапии

Показатель	РПЖ		РМЖ		РГШ	
	До лучевой терапии	После лучевой терапии	До лучевой терапии	После лучевой терапии	До лучевой терапии	После лучевой терапии
P53	1,6	2,25*	1,5	1,03	1,22	1,5
MDM2	1,03	0,68	1,23	0,35*	0,81	0,93
MDMX	0,09*	0,07*	0,737	0,737	1,11	0,90
MDM2/ MDMX	11,44*	9,7*	1,67	0,47*	0,73	1,03
Let7a	133,23*	216,43*	1,32	2,00	181,02*	724,08*,**
Mir21	13,96*	24,25*	34,3*	21,1*	73,73*	17,76*
Mir16	0,63	0,93	3,24	1,07	2,13	1,74
Mir34a	0,97	6,5*, **	26,20*	24,25*	12,13*	3,29*
Mir125b	1,04	0,94	0,66	0,93	0,59	0,87
Mir145	1,14	4,9	9,85*	10,56*	8,0*	7,46*

Примечание:

Значения нормированы к медиане группы «контроль», принятой за 1,0.

* — отличия от контроля статистически значимы $p < 0,05$.

** — отличия между группами «до лучевой терапии» и «после лучевой терапии» статистически значимы $p < 0,05$

ности опухолей к действию генотоксических факторов, с другой.

Известно, что микроРНК let7a ингибирует экспрессию генов Ras и Muc, снижает пролиферативные процессы и способствует дифференцировке. В опухолевых клетках уровень let7a понижен [45]. Однако ряд исследователей показывает, что часто в опухолях, особенно в процессе лечения, возникает значительное увеличение содержания let7a, не способствующего гибели злокачественных клеток. Оказалось, что при высокой концентрации let7a блокирует экспрессию белка каспазы 3, приводит к подавлению апоптоза и таким образом защищает новообразование от генотоксического действия лекарств [46]. Возможно, что химиотерапия приводила к гибели чувствительных клеток. В результате преобладающими в опухоли становились потомки сохранившихся резистентных стволовых опухолевых клеток, которые эпигенетически отличались высокой экспрессией let7a. Поэтому, в случае очень высокого содержания микроРНК let7a в опухолях необходима коррекция и снижение её уровня. В нашем исследовании значительное превышение уровня let7a наблюдалось у больных РГШ и РПЖ.

Увеличение содержания mir145 приводит к ингибированию пролиферативных процессов и инвазии [47]. В непролиферирующих клетках даже при отсутствии дифференцировки уровень mir145 увеличен [48]. Для пациентов с диагнозом рак прямой кишки

наблюдается снижение количества mir145 в опухолевых клетках. Ингибирование экспрессии mir145 увеличивает пролиферацию клеток рака молочной железы, их миграцию и инвазию. Введение синтетического mir145 в этом случае имело выраженный терапевтический эффект [49]. Результаты нашей работы демонстрируют высокий уровень mir145 в крови у больных РМЖ и РГШ до ЛТ. Возможно, этот рост содержания был обусловлен проведением химиотерапии. Необходимы дальнейшие детальные исследования изменений молекулярных механизмов действия mir145 в опухолях для оценки возможности влияния на этот показатель с целью коррекции функционирования системы сохранения стабильности генома в раковых клетках.

Mir16 участвует в регуляции процессов пролиферации и апоптоза. Эффект зависит от типа клеток. Так, в раковых клетках человека аденокарциномы линии A549 и линии SW480, молочной железы линии MCF-7, HeLa, почек линии НЕК-293 mir16 подавлял экспрессию одного из ключевых в пролиферативных процессах MAP7 гена (microtubule-associated protein 7), а увеличение этой зрелой микроРНК приводило к терапевтическому эффекту [50]. В нашем случае у всех пациентов содержание mir16 не отличалось от уровня нормы как до, так и после проведения лучевой терапии.

Содержание mir34 в клетках определяется активностью онкосупрессора p53 [51]. В большинстве ра-

ковых клеток наблюдается дефицит этой микроРНК [52]. Показано, что при достижении необходимого уровня miR34a в раковых клетках подавляются такие процессы, как неконтролируемая пролиферация, метастазирование, химио- и радиорезистентность. В настоящее время подготовлен липосомный препарат и проведены его исследования на клеточном уровне и на животных с гепатоцеллюлярной карциномой, доказавшие его противораковую эффективность и позволяющие проводить его клинические испытания [53]. Однако следует учитывать результаты других работ, в которых показано, что у больных РМЖ очень высокое содержание miR34 в крови не было обусловлено клетками крови и указывало на прогрессию канцерогенеза, наличие метастазов [43]. Более того, установлено, что высокая экспрессия miR34a наблюдается во многих типах злокачественных клеток [54]. Полученное в нашем исследовании увеличение уровня miR34a у больных РМЖ и РГШ до лечения может иметь двоякий характер. Поэтому для использования липосомного miR-34 препарата в клинической практике также необходимы четкие критерии показаний к его применению, основанные на данных маркеров, характеризующих индивидуальное состояние p53-зависимой системы сохранения стабильности генома у пациента.

Mir125b может выполнять функцию как онкогена, так супрессора опухолей. Обнаружено, что при раке яичников, мочевого пузыря, меланоме, молочной железы miR125b понижен, в то время как при раке предстательной и поджелудочной желез сверхэкспрессия miR125b способствует пролиферации и инвазии клеток [55]. Tang et al. показали, что miR125b стимулирует метастазы раковых клеток молочной железы [56]. В проведенных нами экспериментах изменений количества miR125b не наблюдалось для групп РПЖ, РМЖ и РГШ как до, так и после лечения по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные результаты исследования miR125b в крови у пациентов РМЖ, РПЖ и РГШ не позволяют оценить перспектив использования этого показателя.

Многочисленные работы посвящены исследованию экспрессию микроРНК после воздействия радиации. В большинстве из них оценивали содержание различных микроРНК через 0–24 ч после воздействия ионизирующего излучения в дозе от 0,1 до 40 Гр [12]. Известно, что экспрессия исследованных нами микроРНК также изменяется после радиационного воздействия. Увеличивается содержание miR 34a в ответ на радиационное повреждение ДНК. Показано, что let7a обычно подавлен при облучении, но его сверхэкспрессия может увеличивать радиочувствительность *in vivo* в различных опухолях [57]. После облучения экспрессия miR21 обычно повыше-

на, инактивация этой микроРНК способствует радиационно-индуцированному апоптозу [58].

В этой работе определяли экспрессию микроРНК, модулирующие активность p53, в периферической крови онкологических больных до и после полного курса ЛТ. Показано, что ЛТ приводит к достоверному увеличению содержания зрелой let7a у больных РГШ и miR34 — у больных РПЖ. Эти данные на сегодняшний день могут говорить пока только о различиях в функционировании p53-системы у пациентов в зависимости от вида заболевания, от схемы лучевой терапии. Поэтому при проведении ЛТ необходим строгий контроль p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, предусматривающий возможность различной фармакологической коррекции с учетом изменений микроРНК.

Понятно, что для восстановления сбалансированного функционирования системы сохранения генома у больных РМЖ, РГШ и РПЖ необходимы различные схемы воздействия, затрагивающие различные виды микроРНК.

Синтезирован комплекс соединений, способных восстановить полноценное функционирование p53 зависимой системы сохранения стабильности генома в клетках. Низкомолекулярные молекулы MI-319, TDP66-5759, RITA ингибируют активность MDM2, SJI72550 инактивирует MDMX, а пептиды CP-3139, WR 1065, PRIMA-1/MIRA-1, Phikan083, SCH529074 действуют только на клетки с мутантным геном P53, поскольку связываясь с дефектным онкосупрессором они восстанавливают его функции [18]. Однако для их применения необходима разработка адресной доставки препаратов к раковым клеткам и выявление доступных маркеров, способных определять гены-мишени для терапии. Для восстановления нормальной активности p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, изучение мутаций p53, экспрессии MDM2, MDMX и содержания микроРНК, модулирующих работу этой системы, является обоснованным. Поэтому практическая ценность определения зрелых микроРНК mir21, mir34a, mir125b, mir145, mir16, let7a и других показателей состояния p53-зависимой системы сохранения стабильности генома в периферической крови несомненна. Необходимы дальнейшие исследования механизмов взаимодействия перечисленных соединений в модельных экспериментах на различных клеточных линиях, животных, а также в клинике, используя периферическую кровь и биоптаты опухолей для выявления показателей, характеризующих мутации в генах p53-зависимой системы поддержания стабильности генома и функциональной регуляции p53.

Заключение

Низкая эффективность функционирования Р53-зависимой системы поддержания стабильности генома является одним из факторов, обеспечивающих высокую радиорезистентность опухолей. Инактивация р53 в раковых клетках осуществляется за счет мутаций в гене р53, повышения активности его эндогенных ингибиторов mdm2, mdmX и изменения баланса регуляторов системы: зрелых микроРНК mir16, 21, 34, 125, 145, let7 и других. Применение средств, нормализующих активность системы сохранения генома в трансформированных клетках, способно усилить действие химиотерапии и ЛТ. МикроРНК и мРНК в периферической крови несут информацию о циркулирующих клетках и о клетках опухолей, активно продуцирующих эти сигнальные молекулы в составе экзосом, что позволяет надеяться на использование получаемых результатов в качестве показателей онкотрансформации, прогноза и эффективности лечения. В изученной нами системе р53-зависимого клеточного ответа получено увеличение содержания mir145, mir34a, mir21 и let7a в периферической крови пациентов с РГШ, РПЖ и РМЖ по сравнению с донорами, в то время как ЛТ приводила к увеличению let7a в крови только у больных РГШ, а mir34a — только у больных РПЖ. Обнаружено отсутствие изменений в количестве mir16 и mir125b у всех больных до и после ЛТ. Предполагается, что изменения экспрессии этих показателей в периферической крови онкологических больных могут иметь информационную значимость для оценки эффективности лечения и разработки фармакологических средств коррективы р53-зависимой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Begg A.C., Stewart F.A., Vens C.* Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. // *Nature Reviews. Cancer*, 2011, **11**, P. 239–253.
2. *Желтухин А.О., Чумаков П.М.* Повседневные и индуцированные функции гена Р53. // *Успехи биол. химии*, 2010, **50**, С. 447–516.
3. *Maltzman W., Czyzyk L.* UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. // *Mol. Cell. Biol.*, 1984, **4**, No. 9, P. 1689–1694.
4. *Kastan M.B., Onykwere O., Sidransky D. et al.* Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. // *Cancer Res.*, 1991, **51**, P. 6304–6311.
5. *Graeber T.G., Peterson J.F., Tsai M. et al.* Hypoxia induces accumulation of p53 protein, but activation of a G1-phase checkpoint by low-oxygen conditions is independent of p53 status. // *Mol. Cell. Biol.*, 1994, **14**, No. 9, P. 6264–6277.
6. *Feki A., Irminger-Finger I.* Mutational spectrum of p53 mutations in primary breast and ovarian tumors. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2004, **52**, No. 2, P. 103–116.
7. *Momand J., Jung D., Wilczynski S., Niland J.* The MDM2 gene amplification database. // *Nucleic Acids Res.*, 1998, **26**, No. 15, P. 3453–3459.
8. *Shvarts A., Steegenga W.T., Riteco N. et al.* MDMX: a novel p53-binding protein with some functional properties of MDM2. // *EMBO J.*, 1996, **15**, No. 19, P. 5349–5357.
9. *Колесников Н.Н., Тумов С.Е., Веряскина Ю.А. и соавт.* МикроРНК, эволюция и рак. // *Цитология*, 2013, **55**, № 3, С. 159–164.
10. *Calin G.A., Liu C.G., Sevignani C. et al.* MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, **101**, No. 32, P. 11755–11760.
11. *Zhao J.J., Yang J., Lin J. et al.* Identification of miRNAs associated with tumorigenesis of retinoblastoma by miRNA microarray analysis. // *Childs Nerv. Syst.*, 2009, **25**, No. 1, P. 13–20.
12. *Tenzin W., Lhakhang, Chaudhry M.A.* Interactome of radiation-Induced microRNA-predicted target genes. // *Compar. Func. Genomics*, 2012, ID 569731, P. 12.
13. *Halimi M., Mohsen Asghari S., Sariri R. et al.* Cellular response to ionizing radiation: A microRNA story. // *IJMCM.*, 2012, **11**, No. 4, P. 178–184.
14. *Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. // *Nat. Cell. Biol.*, 2007, **9**, No. 6, P. 654–659.
15. *Olivier M., Eeles R., Hollstein M. et al.* The IARCTP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. // *Hum. Mutat.*, 2002, **19**, No. 6, P. 607–614.
16. *Ventura A., Kirsch D.G., McLaughlin M.E. et al.* Restoration of p53 function leads to tumour regression *in vivo*. // *Nature*, 2007, **445**, P. 661–665.
17. *Suad O., Rozenberg H., Brosh R. et al.* Structural basis of restoring sequence-specific DNA binding and transactivation to mutant p53 by suppressor mutations. // *J. Mol. Biol.*, 2009, **385**, No. 1, P. 249–265.
18. *Mandinova A., Lee S.W.* The p53 Pathway as a Target in Cancer Therapeutics: Obstacles and Promise. // *Sci. Transl. Med.*, 2011, **3**, No. 64, P. 1–13.
19. *Secchiero P., Bosco R., Celeghini C., Zauli G.* Recent advances in the therapeutic perspectives of Nutlin-3. // *Curr. Pharm. Des.*, 2011, **17**, No. 6, P. 569–577.
20. *Reed D., Shen Y., Shelat A.A. et al.* Identification and characterization of the first small molecule inhibitor of MDMX. // *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, P. 10786–10796.
21. *Sorenson G.D., Pribish D.M., Valone F.H. et al.* Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy

- genes in human blood. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 1994, **3**, No. 1, P. 67–71.
22. *Wagner J.* Free DNA — new potential analyte in clinical laboratory diagnostics? // *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2012, **22**, No. 1, P. 24–38.
 23. *Ziegler A., Zangemeister-Wittke U., Stahel R.A.* Circulating DNA: a new diagnostic gold mine? // *Cancer Treat. Rev.*, 2002, **28**, No. 5, P. 255–271.
 24. *Friel A.M., Corcoran C., Crown O'Driscoll L.* Relevance of circulating tumor cells, extracellular nucleic acids, and exosomes in breast cancer. // *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010, **123**, No. 3, P. 613–625.
 25. *Gormally E., Vineis P., Matullo G. et al.* TP53 and KRAS2 mutations in plasma DNA of healthy subjects and subsequent cancer occurrence. A Prospective Study // *Cancer Res.*, 2006, **66**, No. 13, P. 6871–6876.
 26. *Михайлов В.Ф., Ушенкова Л.Н., Шагурова Ж.М., Шуленкина Л.В.* Исследование мутаций в онкогенах и генах супрессорах опухолей как подход к изысканию способов индивидуального прогноза отдаленных последствий облучения. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2010, **50**, № 2, С. 128–133.
 27. *Dongsheng P., Zhang Y., Zheng J.* Regulation of p53: a collaboration between Mdm2 and MdmX. // *Oncotarget*, 2012, **3**, No. 3, P. 228–235.
 28. *Manfredi J.J.* The Mdm2-p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor. // *Genes. Dev.*, 2010, **24**, No. 15, P. 1580–1589.
 29. *Pan B.T., Johnstone R.M.* Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor. // *Cell*, 1983, **33**, No. 3, P. 967–978.
 30. *Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W. et al.* B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. // *J. Exp. Med.*, 1996, **183**, No. 3, P. 1161–1172.
 31. *Blanchard N., Lankar D., Faure F. et al.* TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex. // *J. Immunol.*, 2002, **168**, No. 7, P. 3235–3241.
 32. *Van Niel G., Raposo G., Candalh C. et al.* Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles. // *Gastroenterology*, 2001, **121**, No. 2, P. 337–349.
 33. *Mears R., Craven R.A., Hanrahan S. et al.* Proteomic analysis of melanoma-derived exosomes by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and mass spectrometry. // *Proteomics*, 2004, **4**, No. 12, P. 4019–4031.
 34. *Vickers K.C., Remaley A.T.* Lipid-based carriers of microRNAs and intercellular communication. // *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012, **23**, No. 2, P. 91–97.
 35. *Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M. et al.* Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, **108**, No. 12, P. 5003–5008.
 36. *Li Y., Elashoff D., Oh M. et al.* Serum circulating human mRNA profiling and Its utility for oral cancer detection. // *J. Clin. Oncol.*, 2006, **24**, No. 11, P. 1754–1776.
 37. *Wakuma T., Lozano G.* MDM2, an introduction. // *Mol. Cancer Res.*, 2003, **1**, No. 14, P. 993–1000.
 38. *Lukas J., Gao D.Q., Keshmeshian M. et al.* Alternative and aberrant messenger RNA splicing of the MDM2 oncogene in invasive breast cancer. // *Cancer Res.*, 2001, **61**, No. 7, P. 3212–3219.
 39. *Owringi B., Habibagahi M., Hosseini A. et al.* MDM2, E-cadherin, Survivin and Her2 mRNA Status in Peripheral Blood of Patients with Breast Cancer. // *Middle East J. Cancer*, 2013, **4**, No. 1, P. 7–14.
 40. *Zhang Z., Li M., Wang H. et al.* Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. // *PNAS*, 2003, **100**, No. 20, P. 11636–11641.
 41. *Wang H., Yan C.* A Small-Molecule p53 activator induces apoptosis through Inhibiting MDMX expression in breast cancer cells. // *Neoplasia*, 2011, **13**, No. 7, P. 611–619.
 42. *Yaman A.F., Kovancilar M., Dizdar Y. et al.* Investigation of miR-21, miR-141 and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. // *Tumour Biol.*, 2011, **32**, No. 3, P. 583–588.
 43. *Roth C., Rack B., Muller V. et al.* Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. // *Breast Cancer Res.*, 2010, **12**, No. 6, P. 1–8.
 44. *Komatsu S., Ichikawa D., Takeshita H. et al.* Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. // *Brit. J. Cancer*, 2011, **105**, No. 1, P. 104–111.
 45. *Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K. et al.* Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. // *Cancer Res.*, 2004, **64**, No. 11, P. 3753–3756.
 46. *Wing Pui Tsang, Tim Tak Kwok.* Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3. // *Apoptosis*, 2008, **13**, No. 10, P. 1215–1222.
 47. *Feng Y., Zhu J., Ou C. et al.* MicroRNA-145 inhibits tumour growth and metastasis in colorectal cancer by targeting fascin-1. // *Brit. J. Cancer*, 2014, **110**, P. 2300–2309.
 48. *Rocca G., Shi Bin, Audia A. et al.* Regulation of microRNA-145 by growth arrest and differentiation. // *Exper. Cell Res.*, 2011, **317**, No. 4, P. 488–495.

49. *Seok-Jun Kim, Ji-Sun Oh, Ji-Young Shin et al.* Development of microRNA-145 for therapeutic application in breast cancer. // *J. Controlled Release*, 2011, **155**, No. 3, P. 427–434.
50. *Xin Yan, Hongwei Liang, Ting Deng et al.* The identification of novel targets of miR-16 and characterization of their biological functions in cancer cells. // *Mol. Cancer*, 2013, **12**, No. 1, P. 1–11.
51. *He L., He X., Lim L.P. et al.* A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. // *Nature*, 2007, **447**, No. 7148, P. 1030–1038.
52. *Rokavec M., Li H., Jiang L., Hermeking H.* The p53/miR-34 axis in development and disease. // *J. Mol. Cell. Biol.*, 2014, **6**, No. 3, P. 214–230.
53. *Bader A.G.* miR-34 — a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. // *Front Genet.*, 2012, **3**, No. 120, P. 1–9.
54. *Dutta K.K., Zhong Y., Liu Y. et al.* Association of microRNA-34a overexpression with proliferation is cell type-dependent. // *Cancer Sci.*, 2007, **98**, No. 12, P. 1845–1852.
55. *Sun Y.-M., Lin K.-Y., Chen Y.-Q.* Diverse functions of miR-125 family in different cell contexts. // *J. Hematol. & Oncol.*, 2013, **6**, No. 6, P. 1–8.
56. *Tang F., Zhang R., He Y. et al.* MicroRNA-125b induces metastasis by targeting STARD13 in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. // *PLoS One*, 2012, **7**, No. 5, e35435.
57. *Oh J.S., Kim J.J., Byun J.Y., Kim I.A.* Lin28-let7 modulates radiosensitivity of human cancer cells with activation of K-Ras. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **76**, No. 1, P. 5–8.
58. *Zhu Y., Yu X., Fu H. et al.* MicroRNA-21 is involved in ionizing radiation-promoted liver carcinogenesis. // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2010, **3**, No. 3, P. 211–222.

Поступила: 14.11.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

**И.И. Еремин¹, А.Ю. Бушманов¹, А.В. Аклеев^{2,3}, Г.П. Димов²,
А.А. Пулин¹, И.Н. Корсаков¹, П.С. Еремин¹, Н.Л. Лазарева¹, В.Л. Зорин¹,
К.В. Котенко¹**

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ

**I.I. Eremin¹, A.Yu. Bushmanov¹, A.V. Akleyev^{2,3}, G.P. Dimov², A.A. Pulin¹,
I.N. Korsakov¹, P.S. Eremin¹, N.L. Lazareva¹, V.L. Zorin¹, K.V. Kotenko¹**

The Influence of Ionizing Radiation on Fibroblasts' Secretion and Proliferation

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение влияния хронического воздействия ионизирующего излучения на секреторный и пролиферативный потенциал фибробластов.

Материал и методы: Изучены пролиферативный потенциал и секреторная активность фибробластов, полученных от лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию во время проживания на радиоактивно-загрязненных территориях вдоль реки Течи (10 образцов), а также необлученных добровольцев (10 образцов). Пролиферативная активность фибробластов изучалась путем определения клеточного и нормализованного клеточного индекса дельта, а также угла наклона кривой на стадии экспоненциального роста, секреторная активность оценивалась по концентрации в культуральной жидкости фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина 6 (ИЛ-6), нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста фибробластов.

Результаты: Установлена значимо ($p < 0,05$) более высокая концентрация VEGF и BDNF у необлученных добровольцев по сравнению с лицами, подвергшимися радиационному воздействию. Концентрация ИЛ-6 и время удвоения клеточной популяции были значимо выше у последних. Показана зависимость пролиферативной активности фибробластов от дозы ионизирующего излучения: более высокие значения времени удвоения клеточной популяции у лиц, подвергшихся воздействию меньших доз ионизирующего излучения. Установлено наличие корреляционных связей между дозой излучения и секреторной и пролиферативной активностью фибробластов.

Выводы: Накопленная доза излучения на мягкие ткани и ККМ оказывает значимое влияние на секреторную активность и пролиферативный потенциал фибробластов кожи, коррелирует с сывороточными уровнями основных биохимических маркеров лиц, подвергавшихся хроническому облучению. Установлены клинично-лабораторные параметры, имеющие корреляционную связь с показателями пролиферативной и секреторной активности, которые могут быть использованы в дальнейших исследованиях при создании расчетного индекса пролиферативного потенциала.

Ключевые слова: клеточный индекс, фибробласты кожи, хроническое радиационное воздействие, экспериментальная модель

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the influence of the ionizing radiation on fibroblasts' secretion activity and their proliferative potential.

Material and methods: Secretion activity and proliferative potential of fibroblasts gained from chronically exposed to ionizing radiation people (10 specimens) and healthy donors (10 specimens) were studied. Cell index, normalized cell index delta, and slope of the exponential growth curve were calculated, concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and fibroblast growth factor (FGF) in the cultural media were determined.

Results: Higher concentration of VEGF and BDNF in cultural fluid of fibroblasts gained from healthy volunteers was found. Concentration of IL-6 and cell doubling time were greater in patients' exposed to ionizing radiation. Cell doubling time was bigger for fibroblasts gained from patients with lower dose of irradiation. It was found that there is the correlation between the dose of ionizing radiation and the fibroblasts' secretion activity and proliferative potential.

Conclusion: Ionizing radiation affects fibroblasts' secretion and proliferation on dose-dependent manner.

Key words: cell index, skin fibroblasts, chronic radiation exposure, experimental model

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: cd105@mail.ru

² Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России

³ Челябинский государственный университет, Челябинск

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: cd105@mail.ru

² Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk region, Russia

³ Chelyabinsk State University, Russia

Введение

В последнее время отмечается повышение радиационного воздействия на человека как от естественных, так и от искусственных источников. Повышение уровня естественного ионизирующего излучения связывается с неблагоприятным антропогенным воздействием на окружающую среду. Повышение искусственного радиационного воздействия связывается с учащающимся его использованием в противоопухолевой терапии, при рентгенологических исследованиях, с антропогенным загрязнением отходами и побочными продуктами атомной энергетики [1]. Чрезмерное воздействие ионизирующего излучения вызывает нарушения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях и может обусловить, таким образом, развитие клинически значимой патологии [2].

При воздействии ионизирующего излучения, в отличие от других физических факторов, обнаруживается разная чувствительность (радиочувствительность) отдельных органов и тканей. Их повреждения выявляются лишь после достижения определенной для каждой ткани (органа) пороговой дозы, а по времени — после некоторого скрытого периода, длительность которого для каждой ткани зависит еще и от продолжительности цикла клеточного обновления [3]. Радиационная гибель фибробластов и мультипотентных мезенхимальных клеток, радиочувствительность которых достаточно велика [4], рассматривается как основная причина изменения функциональных особенностей кожи.

Фибробласты обеспечивают морфофункциональную организацию кожи не только в физиологических условиях, но и при патологии — активно участвуют в восстановлении её целостности после повреждений [5, 6]. Состояние фибробластов признано ключевым фактором развития злокачественных новообразований [7]. Фибробласты продуцируют комплекс биологически активных веществ: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин 6 (IL-6), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста фибробластов (FGF), благодаря чему осуществляется регуляторная и репаративная функции, а также реализуется их роль в патологических процессах [7, 8].

Таким образом, хроническое радиационное воздействие может оказывать негативное влияние на состояние фибробластов и обуславливать нарушение гомеостаза кожи, течение раневого процесса, преждевременное ее старение, а также развитие злокачественных новообразований.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния хронического воздействия ионизирующего излучения на секреторный и пролиферативный потенциал фибробластов.

Материал и методы

Исследование выполнено с использованием фибробластов кожи, полученных от лиц, подвергшихся воздействию хронического ионизирующего излучения во время проживания на радиоактивно-загрязненных территориях вдоль реки Течи — 10 образцов, полученных от 10 пациентов. Образцы были разделены на группы в зависимости от накопленной пациентом дозы излучения на мягкие ткани: до 0,01 Гр (группа 1.1); больше 0,01 Гр (группа 1.2) и накопленной дозы на красный костный мозг (ККМ): 1а группа — до 0,031 Гр; 1б группа — 0,042 — 1,5 Гр.

Характеристика обследованного контингента представлена в табл. 1. Сопутствующая патология в группе была представлена распространенными в популяции нозологическими формами. У обследованных пациентов не было зарегистрировано заболеваний, которые могли бы значимым образом влиять на состояние фибробластов кожи.

Таблица 1

Характеристика [%, (абс.)] исследуемого контингента

Признак	Градация	Облученные
Национальность	Тюрки	52
	Славяне	48
Пол	Мужчины	30
	Женщины	70
Всего		100
Средний возраст, лет		66,4 ± 2,0
Средняя накопленная доза на мягкие ткани, Гр		0,035 ± 0,01
Средняя накопленная доза на ККМ, Гр		0,58 ± 0,14

Образцы крови брали у добровольцев только после подписания «Информированного согласия». Одновременно получали «Согласие на обработку персональных данных» (Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»).

В качестве контроля использовались образцы, полученные от 10 необлученных добровольцев — группа 2.

В исследование не включались пациенты при наличии у них аутоиммунных заболеваний, признаков острых или хронических инфекционных заболеваний, лихорадочных состояний, онкологических заболеваний в анамнезе, хронических заболеваний печени и почек в стадии обострения, а также пациенты, проходившие обследование или получавшие лечение при помощи рентгенологических методов в течение 6 месяцев до включения в исследование.

Забор биоматериала, выделение первичной культуры, наращивание клеточной массы, составление иммунофенотипического профиля, а также криоконсервирование полученной культуры были выполнены

в рамках научно-исследовательской работы «Оценка онкогенного потенциала фибробластов кожи лиц, подвергающихся хроническому воздействию ионизирующего излучения, с помощью экспериментальной модели».

Для расчета контрольных точек в исследование были включены культуры фибробластов, выделенные из биоптатов кожи 10 необлученных добровольцев, не подвергавшихся воздействию хронического ионизирующего излучения. После подписания информированного согласия донору под местной анестезией 2 % раствором лидокаина проводился срез кожи в заушной области площадью 2×2 мм и помещался в среду для транспортировки (DMEM 1000 mg D-glucose, 5 % FBS, антибиотики). Биоптаты немедленно доставлялись в лабораторию. Выделение первичной культуры, наращивание клеточной массы, а также криоконсервирование проводились по той же методике, которая использовалась для экспериментальной группы.

Ткани биоптатов подвергали ферментативной обработке коллагеназой II типа и полученные суспензии одиночных фибробластов культивировали при 37 °С, 5 % CO₂ в стандартной культуральной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (StemCellTechnology, США) с добавлением 2 мМ L-глутамина (StemCellTechnology, США), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (StemCellTechnology, США) и 20 % FBS (BiologicalIndustries, Израиль) в течение 14 сут. В дальнейшем клетки снимали с поверхности флаконов 0,05 % раствором трипсина и пассировали с плотностью 10⁴ клеток/см² в той же культуральной среде, но с уменьшенным до 10 % содержанием FBSdef. Клетки пассировали при достижении культурой 80–90 % монослоя. Замену среды осуществляли каждые 3 сут. В работе использовали культуральную посуду фирмы Corning-Costar (США), реактивы фирмы Sigma (США).

Ранее заготовленные криопробирки с культурами клеток фибробластов быстро размораживали при 37 °С, затем, медленно перемешивая, добавляли по капле стандартную культуральную среду. Оценка жизнеспособности клеток проводилась на автоматическом счетчике клеток Countess (Invitrogen, США). После разморозки жизнеспособность клеток во всех образцах составляла не менее 92 %. Клетки культивировали в течение 3 сут в полной среде.

В дальнейшем экспериментальные и контрольные культуры снимали с пластика раствором трипсина с 0,25 % ЭДТА (StemCellTechnology, США), инактивацию трипсина и отмывку клеток проводили в полной среде. Клетки пассировали на 16-луночные планшеты с позолоченными микроэлектродами (ACEA Biosciences, США) в клональной плотности 15×10³ кл/см. Для оценки пролиферативной актив-

ности клеток планшеты помещались в клеточный анализатор xCELLigence (ACEA Biosciences, США) при 37 °С, 5 % CO₂. Исследование проводилось в течение 20 сут, при этом показания с прибора снимались в непрерывном режиме. Фиксировались основные параметры, характеризующие пролиферативную активность клеточной культуры: клеточный и нормализованный клеточный индекс дельта (DCI и NDCI), а также угол наклона кривой на стадии экспоненциального роста (Slope).

Для оценки секреторной активности фибробласты высевали в культуральную посуду и культивировали в полной среде при 37 °С и 5 % CO₂. Смену среды осуществляли каждые 3 дня. При достижении культурой 100 % конfluence производили полную смену среды и культивировали клетки еще 3 сут. Полученную кондиционированную среду аккуратно отбирали в отдельные промаркированные пробирки и замораживали при –20 °С. После получения образцов кондиционированных сред от всех исследуемых культур фибробластов проводили оценку секреторной активности клеток в культуральной среде с использованием ИФА-наборов R&D Systems (США) по методике производителя. Исследовали основной комплекс биологически активных веществ, которые продуцируют фибробласты: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин 6 (IL-6), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста фибробластов (FGF).

В лунки планшета с иммобилизованными на внутренней поверхности моноклональными антителами вносили по 100 мкл раствора для разведения образцов. В один стрип вносили по 50 мкл калибровочных и контрольного образца, в остальные лунки добавляли по 50 мкл исследуемой культуральной среды. Стрипы закрывали пленкой и оставляли инкубироваться 2 ч при комнатной температуре. По окончании инкубации снимали липкую пленку и добавляли по 100 мкл рабочего раствора конъюгата. Закрывали пленкой, инкубировали 1 ч при комнатной температуре. По окончании инкубации лунки стрипов промывали отмывочным буфером 5 раз. В каждую лунку вносили по 200 мкл рабочего раствора субстрата, инкубировали 30 мин при комнатной температуре. По окончании инкубации вносили во все лунки с той же скоростью по 50 мкл стоп-реагента. Результаты регистрировали при помощи спектрофотометра, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — в диапазоне 540–570 нм. Время между остановкой реакции и измерением оптической плотности не превышало 5 мин. Для расчета результатов строили в линейных координатах калибровочный график зависимости

Таблица 2

Фенотипический профиль экспрессии поверхностных маркеров фибробластов

Антитела	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Референсные значения
CD13	93,5	96,2	95,9	94,2	96,1	93,9	94,7	96,5	95,8	94,8	≥95 %
CD 14	0,1	0,2	0,5	0,2	0,4	0,3	0,1	0,6	0,2	0,4	Большая часть Ф/б не экспрессирует
CD 34	0,4	1,6	1,2	0,8	0,6	1,1	0,9	0,4	0,7	0,6	≤2 %
CD 44	97,5	93,5	94,8	92,1	96,2	97,1	96,1	94,5	93,9	92,9	≥95 %
CD 45	1,4	1,1	0,7	1,8	0,6	0,8	1,2	0,4	0,7	1,5	≤2 %
CD 54	3,4	4,4	3,8	2,1	7,2	6,1	5,4	3,2	2,6	3,9	Большая часть Ф/б не экспрессирует
CD 90	98,7	99,6	96,4	98,2	98,9	97,1	97,8	95,4	98,3	95,9	≥95 %
CD 105	98,4	99,4	98,8	99,1	98,3	98,7	99,3	99,1	98,6	98,5	≥95 %
CD 117	0,2	0,1	0,3	0,6	0,2	0,4	0,1	0,7	0,5	0,4	Большая часть Ф/б не экспрессирует
CD 73	96,8	95,8	96,2	97,8	97,4	95,9	96,3	96,7	97,6	98,1	≥95 %

оптической плотности от концентрации цитокина в калибровочных образцах.

Статистическая значимость различий между группами по количественным признакам оценивалась по U-критерию Манна–Уитни. Анализ корреляционных связей изученных параметров проведен путем расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена, пропущенные данные удалялись попарно, корреляции считались значимыми при $p < 0,05$.

Данные представлены в терминах «медиана (межквартильный интервал)».

Результаты и обсуждение

Для подтверждения чистоты клеточных культур контрольной группы составили иммунофенотипический профиль культивированных фибробластов кожи. Фибробласты имели высокий уровень экспрессии CD44, CD116, CD13, CD90, CD105, CD73, не экспрессировали маркеры прогениторных, гемопоэтических (CD34, CD45, CD14, CD117) клеток, а также имели низкий уровень экспрессии молекулы адгезии (CD54) (табл. 2).

При сравнении показателей секреторной и пролиферативной активности фибробластов у необлученных добровольцев (группа 2) и пациентов, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения (группа 1) выявлены значимо ($p < 0,05$) более высокие значения концентрации VEGF и BDNF у необлученных добровольцев: 168,3 (150,5–201,15) пг/мл и 80,9 (56,7–93,2) пг/мл соответственно по сравнению с пациентами 1 группы: 35,8 (7,0–297,7) пг/мл и 7,91 (0,00–38,33) мг/мл. Концентрация IL-6 в культуральной среде фибробластов, полученных от необлученных добровольцев была, напротив, значимо ($p < 0,05$) ниже: 26,3 (19,6–33,67) пг/мл против 131,7 (5,09–252,0) пг/мл у лиц, перенесших воздействие ионизирующего излучения. Время удвоения клеточной популяции было значимо выше у пациентов 1 группы: 170,35 (125,0–334,0) ч против 109,2 (99,5–120,9) ч у необлученных добровольцев.

При изучении влияния дозы ионизирующего излучения на мягкие ткани на секреторную и пролиферативную активность фибробластов выявлены значимо ($p < 0,05$) более высокие показатели времени удвоения клеточной популяции у лиц с меньшей дозой облучения (группа 1.1) 233,9 (177,7–250,0) ч по сравнению с лицами, подвергшимися воздействию более высоких доз (группа 1.2) — 143,0 (132,4–163,3) ч (рис. 1).

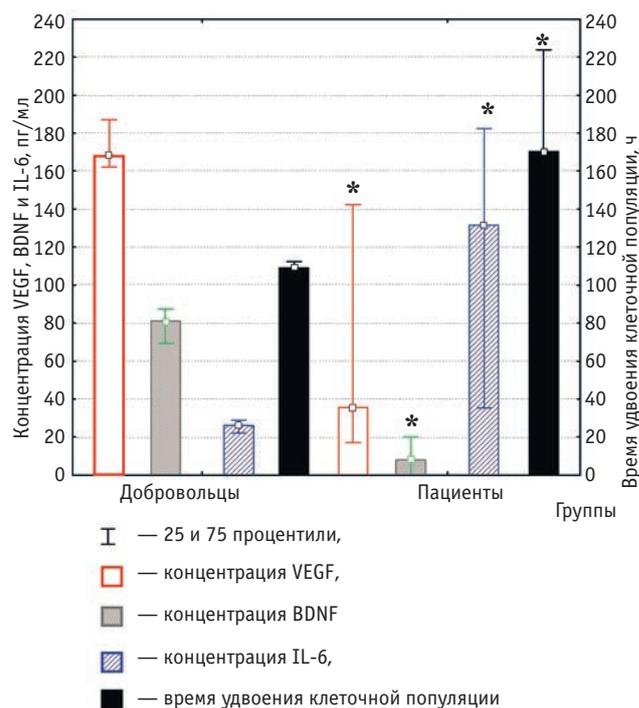


Рис. 1. Влияние ионизирующего облучения на показатели секреторной и пролиферативной активности фибробластов кожи.

Примечания: Добровольцы — необлученные здоровые добровольцы; пациенты — пациенты, подвергнутые хроническому воздействию ионизирующего излучения, маркер — медиана.

* — $p < 0,05$, U-критерий Манна–Уитни по сравнению со значениями, полученными в группе 1

При сравнении показателей пролиферативной и секреторной активности фибробластов пациентов, подвергавшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения, выявлены более высокие значения времени удвоения клеточной популяции у лиц, подвергнутых меньшим дозам облучения (группа 1а) на ККМ: 233,9 (162,5–250,0) ч по сравнению с 163,3 (143,0–177,4) ч у группы пациентов с более высокой дозой облучения (группа 1б). Концентрация IL-6 и нейротрофического фактора мозга в культуральной среде фибробластов пациентов группы 1а также была выше: 182,41 (48,3–186,74) пг/мл и 16,66 (0,0–20,0) пг/мл соответственно по сравнению с 90,91 (35,32–172,4) пг/мл и 6,66 (5,83–9,16) пг/мл у лиц группы 1б, вместе с тем, различия в группах не достигали уровня статистической значимости.

Анализ корреляционных связей изученных параметров выявил значимые ($p < 0,05$) корреляционные зависимости параметров, характеризующих пролиферативную и секреторную активность фибробластов и полученных доз ионизирующего облучения: выявлены сильные обратные корреляционные связи между концентрацией BDNF и дозой излучения на мягкие ткани (–0,71) и ККМ (–0,73), связи средней силы между временем удвоения клеточной популяции и дозой излучения на мягкие ткани (0,54) и ККМ (0,67), также между стадией экспоненциального роста культуры клеток (Slope) и дозой излучения на мягкие ткани (–0,45).

Существенный интерес представляют выявленные связи между полученными дозами облучения и концентрацией в плазме крови триглицеридов низкой плотности: –0,52 для связи с дозой облучения на мягкие ткани и –0,58 для связи с дозой на ККМ, а также корреляционной связи концентрации белка и полученных пациентом доз облучения на мягкие ткани (–0,46) и ККМ (–0,50). Указанные показатели, в свою очередь, имеют корреляционную связь (от средней до сильной) с показателями пролиферативной активности фибробластов: концентрация липопротеинов низкой плотности обратно коррелирует с концентрацией VEGF (–0,80), BDNF (–0,63) в культуральной жидкости и углом наклона кривой на стадии экспоненциального роста (Slope) (–0,60) и прямо коррелирует со временем адгезии (0,63), концентрация белка показала обратную корреляционную связь с VEGF (–0,40), IL-6 (–0,40), FGF (–0,40), временем адгезии (–0,94) и DT (–0,60) и прямую с FGF (0,40). Указанные связи также не были статистически значимыми.

Кроме того, были установлены значимые ($p < 0,05$) связи между углом наклона кривой на стадии экспоненциального роста (Slope) и концентрацией триглицеридов (–0,89), IL-6 и концентраци-

ей креатинина (0,71) и систолическим АД (–0,84), между BDNF и концентрацией билирубина (–0,76) и липопротеинов высокой плотности (–0,63), между VEGF и концентрацией липопротеинов высокой плотности (–0,75).

Выводы

Накопленная доза излучения на мягкие ткани и ККМ оказывает значимое влияние на секреторную активность и пролиферативный потенциал фибробластов кожи, коррелирует с сывороточными уровнями основных биохимических маркеров лиц, подвергавшихся хроническому облучению. Установлены клиничко-лабораторные параметры, имеющие корреляционную связь с показателями пролиферативной и секреторной активности, которые могут быть использованы в дальнейших исследованиях при создании расчетного индекса пролиферативного потенциала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coleman C.N., Blakely W.F., Fike J.R. et al. Molecular and cellular biology of moderate-dose (1–10 Gy) radiation and potential mechanisms of radiation protection: report of a workshop at Bethesda, Maryland, December 17–18, 2001. // *Radiat. Res.*, 2003, **159**, No. 6, P. 812–834.
2. Khan A.R., Rana P., Devi M.M. et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabonomic investigation of biochemical effects in serum of γ -irradiated mice. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2011, **87**, No. 1, P. 91–97.
3. Sokolov M., Neumann R. Lessons learned about human stem cell responses to ionizing radiation exposures: a long road still ahead of us. // *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, **14**, No. 8, P. 15695–15723.
4. Kwon Y.K., Ha I.J., Bae H.W. et al. Dose-dependent metabolic alterations in human cells exposed to gamma irradiation. // *PLoS One*, 2014, **9**, No. 11.
5. Darby I.A., Laverdet B., Bonté F., Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2014, **6**, No. 7, P. 301–311.
6. Darby I.A., Hewitson T.D. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. // *Int. Rev. Cytol.*, 2007, **257**, P. 143–179.
7. Kalluri R., Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. // *Nat. Rev. Cancer*, 2006, **6**, No. 5, P. 392–401.
8. Nedoszytko B., Sokółowska-Wojdyło M., Ruckemann-Dziurdzińska K. et al. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. // *Postepy. Dermatol. Alergol.*, 2014, **2**, P. 84–91.

Поступила: 12.12.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

А.К. Гуськова

ЗНАЧИМОСТЬ АДЕКВАТНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

A.K. Guskova

The Importance of Appropriate Information on Ionizing Radiation Effect in Present-Day World

РЕФЕРАТ

Проанализирована значимость адекватного информационного обеспечения сведениями, необходимыми человеку для правильной его ориентации в условиях контакта с источниками ионизирующего излучения. Актуальность информации именно по этому фактору определяется некоторыми его исходными особенностями (преобразование в другие виды энергии, доступные измерению, отсутствие в организме специфической рецепции энергии излучения). Это делает влияние словесной информации, по сути, единственным источником указанной информации, что предъявляет высокие требования к ее качеству. Анализируется также перечень необходимых сведений, которые могут быть полезны человеку для адекватного восприятия им информации и правильных решений о своем поведении в среде, где присутствуют эти источники. Приводятся примеры наиболее адекватной срочной информации, полезной для соответствующих решений и одновременно необходимой в несколько иной форме непосредственным участникам этих событий.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, медицинская информация, восприятие информации, передача информации, средства и источники информации

ABSTRACT

The article presents the analysis of the importance of appropriate information provision that is necessary to people aiming to get the correct orientation in case of contact with radiation source. The importance of information concerning this factor clarifies itself by several original characteristics (the convertibility of one kind of energy into another, open to measurement, the absence of specific radiation energy reception in organism). This fact attaches high importance to verbal information which also appears to be the only information source in that case. This phenomenon determines great demands to information quality standards. There is a number of important facts may be useful for appropriate information perception and helpful by decision-making in conditions of radiation sources presence, being analyzed in the article. The present article provides examples of the most appropriate urgent information, useful for corresponding decision-making and, at the same time, in a slightly modified form, essential for participants in these events.

Key words: ionizing radiation, medical information, perception of information, information transmission, media and information sources

Значимость информации в обеспечении представлений людей о действии различных факторов существенно изменилась. Это связано как с возрастанием самой возможности информации по полноте охвата событий, срокам поступления сведений, так и с определенной ориентацией информирующих учреждений и отдельных лиц. Особенно существенно возросла значимость сведений, поступающих через Интернет. Значительно возросло и число людей, вовлеченных в контакт с источниками ионизирующего излучения. Несмотря на значительное улучшение систем безопасности и очень строгое нормирование различных форм контакта с радиацией, вероятность тех или иных событий в этой сфере количественно остается значительной.

Имеются и определенные особенности, характеризующие именно эту сферу контакта человека с одним из факторов внешней среды. Действие энергии ионизирующего излучения не имеет в организме человека специфических рецепторов. Радиация опознается по биологическим эффектам ее транс-

формации в другие виды энергии (электрическую, тепловую и др.). Эти виды энергии доступны измерению. Действие же энергии ионизирующего излучения определяется по отождествлению ее эффекта с параметрами энергетических источников, доступных измерению. Таким образом, условные единицы измерения доз и энергии ионизирующего излучения по внешней среде и в человеке, определяемые системными и внесистемными единицами (мощность экспозиционной дозы, зиверт, грей), имеют количественное выражение в электронвольтах, джоулях, т.е. в результатах измерений, доступных для их проведения.

Указанное выше резко увеличивает значимость словесной информации в отношении оценки возможной опасности действия энергии ионизирующего излучения. Качество этой информации, ее полнота и точность, сроки поступления дают далеко неравнозначные результаты в зависимости от того, кто или что является источником информации. Это может быть изменившаяся цифра на мониторе, осуществляющем дозиметрический контроль среды обитания. Таким

было появление сведений о необычном возрастании показателя на почвенном дозиметре, расположенном поблизости от ЧАЭС в апреле 1986 г. Эти сведения, полученные Госгидрометом, оказались исключительно значимыми в определении возможного источника повышенного облучения окружающей среды и людей. Они потребовали расширения системы дозиметрического контроля и явились основой очень важных срочных решений в отношении аварийной зоны и судьбы людей, работающих там или проживающих поблизости [1]. Информация была достаточно срочной и к исходу первых суток стала доступной правительственной комиссии, принимавшей решения о размерах аварийной зоны, приемлемых уровнях аварийных доз для персонала и населения и показаниях для эвакуации некоторых населенных пунктов.

Необходимый минимальный объем доступной информации должен был бы быть сообщен и непосредственным участникам этих событий. Это позволило бы им более адекватно вести себя в сложной ситуации, правильно оценивать данные им рекомендации и доверять сведениям о практической безопасности при выполнении рекомендованных правил.

К сожалению, этого не было сделано. Люди терпелись в противоречивых сведениях. Утрачивали доверие даже к компетентной правдивой информации. И считали себя возможными жертвами преувеличенной радиационной опасности во всем диапазоне доз, которые могли иметь место в это время.

Примером неадекватной информации являлась концентрация сведений об отдельных случаях переоблучения с клиническими проявлениями лучевых поражений. При этом не приводились сведения о доле таких лиц в общей численности людей, имеющих контакт с источниками радиации [2–4]. Анализировались причины этих событий, как правило, связанные не столько с технологией атомной отрасли, сколько с так называемым человеческим фактором (пренебрежения правилами работы, известными пострадавшему).

Аналогичным образом в ходе многолетних наблюдений за лицами, пострадавшими от атомного взрыва в Японии [5, 6], сведения о них, так же, как правило, концентрировались только на действии радиационного фактора без учета всех других неблагоприятных воздействий, сопутствующих атомному взрыву. Не принимались во внимание и своеобразные социально-экономические и психологические эффекты, присущие Японии в эти годы. Сам отбор когорты для наблюдения в Японии лишь постепенно приобрел научную обоснованность. В ходе совместных японо-американских исследований эта группа пострадавших могла действительно представлять полезные сведения о здоровье людей, подвергшихся об-

лучению в дозах, близких к пороговым для развития острой лучевой болезни.

Лишь позднее стали появляться публикации отдельных случаев и обобщения, касающиеся наблюдения за лицами, перенесшими лучевую болезнь в отдаленные сроки [7–9]. Не было проведено должной оценки полноты и качества информации на различных этапах использования источников ионизирующего излучения. В первый период, порядка 50 лет с момента открытия радиоактивности, источники радиации (рентгеновские лучи и радий) использовались в целях диагностики и терапии. В качестве критерия дозы был избран биологический параметр, относящийся, на самом деле, лишь к одной из структур организма человека. Это так называемая кожная эритемная доза. С ее количественной характеристикой сопоставлялись эффекты в других органах и тканях, что явно не имело научного обоснования. На это обращал внимание один из первых исследователей действия радиации на нервную систему Д.Г. Шефер еще в 1937 г.

Лишь постепенно совершенствование оценки условий облучения по энергетическим параметрам, направленности пучка, размерам облучаемого поля стало основой совершенствования дозиметрических параметров терапевтического облучения. В этом особенно велика заслуга С.Н. Ардашникова, а также некоторых других физиков, работающих в онкологических учреждениях.

Опыт медицинских радиологов был своеобразным, он был сосредоточен на локальных эффектах краткосрочного облучения отдельных органов и тканей в высоких дозах. Экстраполяция этого опыта к эффектам внешнего относительно равномерного облучения была источником многочисленных ошибок в период, когда энергия ионизирующего излучения стала применяться в военных целях [10]. Это касалось и интерпретации клинических данных у персонала первого атомного предприятия страны и оценки эффектов у пострадавших при атомном взрыве [3, 6, 11]. С одной стороны, могли быть пропущены значимые клинические эффекты высоко радиочувствительных органов и тканей, с другой — преувеличивались в их связи с облучением неспецифические реакции, сопутствующие человеку при различных заболеваниях [12, 13]. Так, например, известный радиолог СССР А.В. Козлова привезла для ознакомления и лечения специалистами нашей страны из Японии группу лиц, являвшихся участниками атомного взрыва, с банальными общесоматическими заболеваниями (туберкулез, язвенная болезнь и др.). При этом они сами считали себя пожизненными жертвами радиации и как они говорили, были готовы «достойно встретить неизбежную смерть».

Более адекватным явилось привлечение к проблеме оценки эффектов у персонала форсированной военной атомной промышленности СССР клиницистов с другими базовыми специальностями. При этом несомненным являлось расширение круга таких специалистов с особенной значимостью наличия среди них интернистов-гематологов, дерматологов, неврологов, акушеров-гинекологов, педиатров. Именно такой комплексный коллектив, под руководством опытного гематолога Г.Д. Байсоглова, был создан в МСО-71, деятельность которого сопровождала работу персонала первого атомного предприятия страны. Именно этим коллективом были сформированы основные принципы адекватного подбора кадров для предприятия, определения продолжительности их работы в условиях повышенного облучения, диагностики проявления непосредственных эффектов облучения, в том числе различных форм лучевой болезни [2].

За сравнительно короткий период, порядка 5 лет, была получена исключительной важная информация, доступная в тот период в силу режима секретности ограниченному кругу людей, но позволившая принять необходимые срочные решения в отношении персонала, подвергнувшегося повышенному облучению. Первая избранная в качестве нормы величина в 50 рад (рентген) в год зачастую значительно превышалась. Это на протяжении короткого срока однодвух лет приводило к выявлению закономерного снижения исходного числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Следует учесть, что анализы проводились значительно чаще, чем это указывалось в формальных рекомендациях, что позволило в ранние сроки принять самое важное, принципиальное решение о прекращении контакта с источниками ионизирующего излучения на тот или иной срок. Подобное прекращение облучения позволило уточнить его значимость в происхождении указанных сдвигов в картине крови. Оно было также определяющим в прекращении его неблагоприятного действия на кроветворение [14]. Подобный перевод был осуществлен, несмотря на значительные трудности в его реализации у большой группы персонала порядка нескольких тысяч человек. Результатом явилось представление об определяющей значимости радиации в изменениях кроветворения и в происхождении наблюдающихся у этих людей сдвигов. Для подавляющего большинства из них прекращение облучения сопровождалось и активными восстановительными процессами. Это позволило вернуть часть из них к работе с радиацией при постепенно улучшающихся условиях труда. Лишь у очень ограниченной группы прекращение облучения уже не предотвратило прогрессирование процессов в кроветворении. Два

пациента умерли от типичных проявлений хронической лучевой болезни с присущими ей осложнениями. У 9 человек нестойкое восстановление кроветворения сменилось патологической направленностью репарации, которая в настоящее время определяется термином миелодиспластического синдрома с исходом в недифференцированный мелкоклеточный лейкоз.

Еще у 7 человек, где внешнее облучение сочеталось с поступлением в организм плутония, прекращение контакта с радиацией в условиях труда не предотвращало накопление дозы от поступившего в организм нуклида. Такой тип облучения привел к неотвратимому прогрессированию заболевания и развитию онкологических процессов в критических для плутония органах. Таковы наши потери, боль за которые остается в наших сердцах и сегодня. Однако очевидно их небольшое количество по сравнению с количеством людей, которым мы смогли помочь.

Дефекты информации по этой группе людей имеют место и сегодня. Журналисты и неквалифицированные медики и биологи продолжают говорить о многих тысячах смертельных исходов у персонала «Маяка». Они не сопоставляют эти цифры со сведениями о заболеваемости и смертности необлучаемого населения за тот или иной календарный срок. Увеличение заболеваемости и смертности особенно характерно для поздних сроков наблюдения, когда при увеличении среднего возраста людей и конкурирующем воздействии других факторов риска закономерным становится развитие обычных, распространенных социально значимых заболеваний. Это болезни сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, те или иные нарушения зрения и, наконец, онкозаболевания. Без сопоставления численных показателей всех этих форм, сроков их развития, типов и характера осложнений с общенациональными показателями правильные выводы не могут быть сделаны. Это еще один источник ошибочной информации, к сожалению, разделяемой не только средствами массовой информации, но и медиками и биологами, не имеющими достаточного опыта, но с амбициозными претензиями «вещания истины».

Таким образом, опасность возрастающей полноты информации о действии радиации становится весьма значимой в современном мире. Указанная информация захватила печать, радио и телевидение, а в последние годы особенно возросла значимость информации по Интернету.

Что можно сделать для людей, чтобы помочь им правильно ориентироваться в этом безбрежном мире сведений, поступающих из столь различных многообразных источников?

Чрезвычайно актуальным в современном мире является повышение общей культуры всего населения в отношении прочно вошедшего в их жизнь источника многоцелевого использования. Энергия ионизирующего излучения — это и реальный энергетический ресурс общества, безусловно, не единственный и варьирующий по своему удельному весу в различных регионах страны. Доля его в России где-то близка к 1/5 к общему числу источников энергии в целом. Безусловно, эта доля не может быть одинаковой для различных регионов России, которые могут заметно отличаться по другим своим энергетическим ресурсам. Известны также страны, где отказ от использования энергии ионизирующего излучения практически невозможен. Это страны, бедные другими энергетическими ресурсами, как, например, Япония и Франция. Понятно, что для этих стран особенно важна адекватная информация о возможности достижения максимально доступной безопасности, правильная трактовка отдельных ранее произошедших событий (стихийное бедствие в сочетании с повреждением здания атомного реактора) [15, 16]. Очень значимы в таких случаях решения социально-экономического характера, используемые, например, во Франции, адекватные проживанию людей вблизи атомных энергетических предприятий.

Существенными были также решения о планомерном отселении отдельных групп лиц в Японии, предупреждающие даже маловероятные радиационные воздействия, но необходимые по другим экологическим критериям. Большое значение имеет разумное ограничение числа лиц, вовлекаемых в контроль и обслуживание аварийных зон. Это удовлетворительно решается в Японии, но, к сожалению, не было столь правильным с вовлечением огромного числа лиц для работы в аварийной зоне ЧАЭС.

Требуют и более строгой дифференцировки судьбы контингентов, привлекаемых к этим работам в различные периоды от момента аварии, равно как и судьбы людей в различные годы после категорирования зон, загрязненных аварийными выбросами.

В отношении чернобыльских ликвидаторов обоснованно проведено объединение этих различных когорт с обобщением данных о состоянии их здоровья, осуществлявшееся в течение длительного времени в публикациях российского регистра [17]. Необходима четкая дифференцировка, резко отличающая уровни их облучения в те или иные сроки. Такова, например, ограниченная группа лиц, работавших с апреля до июля 1986 г. Эти лица не имели, как правило, данных индивидуального дозиметрического контроля. В эти сроки был максимальный выброс, в структуре которого основное место занимали нуклиды с коротким периодом полураспада,

особенно изотопы йода. Защита органов дыхания была несовершенной, хотя, как показали исследования, ингаляционное поступление не было значительным. Основная опасность наличия изотопов йода в воздухе коснулась населения близлежащих к аварии регионов, где имело место использование в питании продуктов местного производства, особенно детьми раннего возраста.

В июле 1986 г. появилась возможность индивидуальной дозиметрии и более строгого планирования условий работы с соблюдением принятой дозы аварийного облучения персонала в 250 мЗв. Расчистка территорий, вывоз загрязненных материалов за пределы промплощадки, строительство укрытия поврежденного энергоблока завершились в основном к ноябрю 1986 г. Таким образом, сформировалась еще одна, третья группа ликвидаторов, для подавляющего большинства которых принятая аварийная доза позволяла работать им на промплощадке иногда в течение значительного промежутка времени.

Объединение этих столь различных групп ликвидаторов, предпринятая В.К. Ивановым [7] в поисках статистической значимости, совершенно ошибочно складывает показатели людей со столь различными условиями их облучения. Вместе с тем многочисленные отечественные и зарубежные публикации этой группы исследователей, в том числе Национальной комиссии по радиационной защите, были и остаются одним из крайне неблагоприятных по своему влиянию источников информации для не имеющего специальных знаний населения и особенно участников этих событий.

Именно они в отдаленном периоде являются основными заявителями исков в экспертные советы страны о связи развивающихся у них типичных болезней пожилых людей с последствиями действия радиации более четверти века тому назад. Именно эти люди являются основным контингентом, проходящим экспертизу с отрицательным решением у подавляющего большинства из них вопроса о связи иногда очень тяжелых заболеваний, инвалидности и смертности с воздействием радиации.

Аргументами отсутствия такой связи является многолетний опыт исследователей, работавших по оценке состояния здоровья в широком диапазоне доз, имевших место в атомной отрасли страны. Было показано на этих контингентах, что благодаря качественной целенаправленной диспансеризации повышенная выявляемость некоторых заболеваний в более ранние сроки могла иметь место. Однако последующие лечебно-профилактические мероприятия, даже при продолжении работы, несомненно, были благоприятными в отношении динамики клинических синдромов по срокам и частоте летальных

исходов. Они либо не отличались, либо были более благоприятными, чем таковые в контрольных, не облученных группах населения.

Именно такого рода сведения должны доводиться до людей в средствах массовой информации вместо надуманных картин неизбежного влияния любого уровня доз радиации на всевозможные клинические формы заболеваний.

Очень важными информационными сведениями должны быть для всего населения некоторые главные существенные социально-демографические характеристики различных групп населения и регионов страны, изложенные в доступной форме. Человек должен представлять, что он живет в стране, где средний возраст населения различных полов составляет определенную величину: в России: 60–65 для мужчин и более 70 для женщин.

Человек должен знать о частоте наиболее распространенных болезней в различных возрастно-половых группах населения. Ему необходимы данные о рождаемости детей и доли среди них лиц с теми или иными дефектами здоровья (порядка 5% среди живых новорожденных). Человеку необходимы также доступные рекомендации по образу его жизни, физическим нагрузкам, режиму питания, доступному трудовому процессу, соответствующему его физическим и психическим возможностям. Ведь именно такое несоответствие между физическим и психическим состоянием, свойствами личности и избранным режимом жизни и трудовой деятельности лежит в основе многих заболеваний и состояний, которые сам человек относит к заведомо неблагоприятному влиянию условий труда и жизни. Простые, доступные памятки должны помочь ориентироваться каждому человеку и в отношении того резерва безопасности, которые в той или иной мере содержатся в нормативах. Особенно значителен он в нормативах техногенного облучения. Они предусматривают, что прибавка к природному облучению примерно 1/2 величины этого фона уже является значимой для состояния здоровья как показатель техногенного облучения. Человек должен представлять, что ни обнаружить эту прибавку, ни оценить ее возможное влияние на организм человека практически нельзя. Поэтому превышение указанного норматива в 5–10 раз заведомо находится в границах варибельности природного фона и никакой опасности человеку не сулит.

Одним из распространенных и стойких заблуждений, пропагандируемых в средствах массовой информации, является указание, что контакт с радионуклидами, которые могут поступить в организм человека, значительно более опасен, чем контакт с источниками внешнего облучения.

Количество случаев поступления нуклидов в организм с наличием клинических проявлений заболевания очень невелико за весь длительный период существования атомной отрасли. Случаи эти относятся и к весьма ограниченному кругу радионуклидов (изотопы йода, фосфора, золота, стронция, цезия, полония). Преобладают обширные публикации, касающиеся изучения токсикологии радионуклидов в эксперименте. Экстраполяция этих данных с учетом особенностей человека, размеров его тела и внутренних органов, а также метаболизма служат основой рекомендаций о нормативах и ориентировочных оценок опасности у людей.

Сложные взаимоотношения пространственно-временного распределения дозы нуклида с биологическими эффектами требуют высокой профессиональной культуры в изложении этих данных, что еще в значительной степени ограничивает использование отдельных клинических наблюдений этого круга. При поступлении нуклидов, в начальный период, формирование дозы происходит в органах поступления с учетом их срочного удаления через пищеварительный тракт и мочевыделительную систему. Оставшееся количество в организме последовательно распределяется в морфологических структурах органов, являющихся критическими, где и происходит постепенное накопление дозы, определяющей клинические проявления заболевания.

Динамика эта связана как с особенностями самого нуклида, так и со своеобразием морфологических структур органов преимущественного депонирования. Соответственно отличаются и динамика выявления изменений, их тяжесть и исходы. Для клинического синдрома чаще употребляется термин нефропатии, гепатопатии и подобные для других органов. Вместе с тем, характер процесса может быть весьма многообразным в зависимости от мощности дозы, варьируя от преходящих изменений функций органа до возникновения в нем глубокого дефекта и функциональной недостаточности.

Таким образом, оснований для подобного заблуждения нет, хотя СМИ и сегодня полны такого рода страхами и неадекватные преувеличениями имевшей место опасности.

Заключение

Проанализированы основные источники неадекватности информационного обеспечения ряда очень необходимых и полезных для каждого человека сведений о влиянии энергии ионизирующего излучения на его здоровье. Эти заблуждения связаны иногда с дефектами самой информации (ее точность, полнота, сроки поступления). В еще большей степени многие сложности обусловлены дефектами интерпретации

наблюдений, требующих критического обобщенного анализа и высокой культуры в области радиобиологии и радиационной медицины.

Преодолеть эти неверные представления могут систематически сообщаемые в доступной форме населению сведения о действии ионизирующего излучения на биологический объект и окружающую его среду. Эти сведения должны быть дополнены также обоснованными представлениями обо всей совокупности условий проживания и трудовой деятельности, в которых среди прочих факторов присутствуют и различные уровни природного и техногенного облучения. Мы уже говорили выше, что человек должен знать географическую, социально-экономическую среду его проживания и основные показатели, характеризующие состояние человека в этой среде.

Совокупность указанных сведений позволит человеку преодолеть наличие ложной информации или ее неверную интерпретацию, полностью избавиться от которых едва ли возможно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А. Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. А.К. Гуськовой. — М., 2011, 256 с.
2. Гуськова А.К., Аклев А.В., Кошурникова Н.А. Первые шаги в будущее вместе: атомная промышленность и медицина на Южном Урале. Под ред. А.К. Гуськовой. — М., 2009, 183 с.
3. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медгиз, 1971, 384 с.
4. Байсоголов Г.Д., Гуськова А.К., Лемберг В.К. Клиника и патологическая анатомия крайне тяжелых форм острой лучевой болезни у человека. Под ред. Н.А. Краевского и А.К. Гуськовой. — М.: Медгиз, 1959, 154 с.
5. Действие атомной бомбы в Японии. Под ред. Оттерсона Э., Уоррена Ш. Пер. с англ. — М.: Медгиз, 1960, 417 с.
6. Чазов Е.И., Ильин Л.А., Гуськова А.К. Опасность ядерной войны. Точка зрения советских ученых-медиков. — М., АПН, 1982, 263 с.
7. 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**, No. 4, P. 381–407.
8. Галстян И.А. Состояние здоровья пострадавших в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни. Автореф. докт. мед. наук. — М., 2011.
9. Последствия облучения в результате Чернобыльской аварии для здоровья человека. Приложение к докладу НКДАР Генеральной Ассамблеи ООН. 55 сессия НКДАР. Вена, 2007. А/АС.82.R/667.
10. Гуськова А.К. Радиационная патология человека. Гл. 2. // Радиационная медицина. Руководство для врачей исследователей и организаторов здравоохранения. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: ИздАТ, Т. 1, С. 90–121.
11. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К. Радиационные поражения человека. — М.: Фирма «Слово», 2007, 171с.
12. Гуськова А.К. Основные источники ошибок в оценке пожизненного риска для здоровья у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **59**, № 3, С. 26–31.
13. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф. Неврологические аспекты острой лучевой болезни человека (клинические наблюдения). Руководство для неврологов, профпатологов, специалистов в области экспериментальной медицины, преподавателей профильных вузов. Под общей ред. А.К. Гуськовой. — М.: ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2009, 207 с.
14. Окладникова Н.Д., Гуськова А.К. Клиническая токсикология соединений плутония и америция. // Радиационная медицина. Руководство для врачей исследователей и организаторов здравоохранения. Радиационные поражения человека. — М.: ИздАТ, 2001, **2**, С. 253–274.
15. Ivanov V.K. Comments Submitted by Experts from Other Countries. Dear residents of the Fukushima Prefecture (January 14, 2014).
16. Степаненко В.Ф., Хоши М. Авария на АЭС Фукусима-1: дозы облучения персонала при аварийных работах и населения. Обзор данных японских специалистов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **59**, № 3, С. 16–25.
17. Иванов В.К. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков. — М.: Медицина, 2002, 392 с.

Поступила: 15.07.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

И.А. Галстян, Н.М. Надежина, М.Г. Левадная, А.В. Аксененко
ЯЗВА-РАК КОЖИ В ИСХОДЕ МЕСТНОГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

I.A. Galstyan, N.M. Nadejina, M.G. Levadnaya, A.V. Aksenenko
Ulcer-Cancer of the Skin as an Outcome of Local Radiation Injury

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить частоту и факторы риска малигнизации поздних лучевых язв в исходе местных лучевых поражений (МЛП).

Материал и методы: В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна накоплены многолетние наблюдения за динамикой раневого процесса, ближайшими и отдаленными последствиями МЛП, развившихся вследствие острого аварийного облучения у 217 больных. В статье приведен подробный обзор данных литературы и представлены подробные описания четырех клинических наблюдений.

Результаты: Возникновение рака в области длительно существующей лучевой язвы редко встречается в отдаленном периоде острых МЛП и несколько чаще при хроническом лучевом воздействии. Представлены сведения о четырех наблюдениях развития плоскоклеточного рака в длительно существующих поздних лучевых язвах. Средняя длительность существования поздней лучевой язвы до ее малигнизации составила $21,8 \pm 3,2$ (15–29) лет при средней длительности наблюдения больных этой группы около 20 лет. Средний возраст развития опухоли $60,8 \pm 4,9$ (48–69) лет. Так как основной локализацией МЛП при контактах с изолированными источниками ионизирующего излучения являются руки, то в трех из четырех наблюдений язва-рак была выявлена на кистях рук. Другие локализации МЛП, по данным литературы, являются более редкими. Только у одного нашего больного обнаружена язва-рак на передней поверхности бедра. Методом выбора для лечения больных с малигнизацией поздней лучевой язвы является иссечение в пределах здоровых тканей с последующей аутопластикой. У наших пациентов рецидивов опухоли пока не наблюдалось.

Выводы: Возможным исходом длительно существующей поздней лучевой язвы может быть развитие язвы-рака. Частота малигнизации длительно существующей поздней лучевой язвы в нашем исследовании — 1,8 %, что, по данным литературы, не превышает частоту развития опухоли в длительно существующей язве нелучевого генеза. Своевременно проведенная пластическая операция в области последствий МЛП предотвращает малигнизацию поздних лучевых язв и, тем самым, улучшает качество жизни и прогноз для жизни больного.

Ключевые слова: местное лучевое поражение, исходы, поздняя лучевая язва, рак, злокачественное новообразование

ABSTRACT

Purpose: To estimate the frequency and risk factors for malignancy of late radiation ulcers as an outcome of the local radiation injuries (LRI).

Material and methods: 217 cases of long-term supervisions on the wound process and late consequences of LRI developed owing acute accidental radiation exposure were analyzed. Four clinical supervisions of skin-cancer are described in details. The review of literature findings on the matter is provided.

Results: Cancer emergence in the area of existing late radiation ulcer is rare outcome of LRI after acute exposure and it is slightly more often at chronic radiation exposure. In Burnazyan FMBC archive there are data about 4 cases (1.8 %) of a cancer in the long existing radiation ulcers development. The average duration of existence of a late radiation ulcer until its malignancy 21.8 ± 3.2 (15–29) years with the average duration of supervision of patients of this whole group about 20 years. Average age of the patients at the moment of development of a neoplasma 60.8 ± 4.9 (48–69) years. As the main localization of LRI at contacts with the isolated sources of ionizing radiation are hands, in 3 of 4 cases the cancer was revealed on hands. Other localizations LRI to data of literature are rarer. Only one the cancer ulcer was found on a forward surface of a hip. Choice method for treatment of cancer ulcer is an active surgery. At our patients recurrence of the tumor wasn't observed yet.

Conclusions: Possible outcome of late radiation ulcer is an ulcer cancer development. Frequency of a malignancy in the long existing late radiation ulcer 1.8 % that according to literature doesn't exceed the frequency of tumor development in long existing nonradiation ulcer. This similarity is testified nonspecific pathogenetic mechanism related with vascular disturbances and insufficient immunological control in the LRI. Undoubtedly, the role of almost continuous local use of medicines, including possessing an irritant action is significant as well. Performed plastic surgery in the field of LRI could prevent a malignancy of ulcers and, thereby, improves quality of life and the life forecast.

Key words: local radiation injury, outcomes, late radiation ulcer, cancer, neoplasm

Введение

Феномен развития злокачественной опухоли в области рубцовой ткани, образовавшейся после перенесенного термического ожога, известен с 1828 г., когда он был описан французским хирургом Ж.-Н. Маржוליном [1]. С этого времени в англоязычной литературе закрепился термин «язва Маржолина», и описания таких случаев достаточно регулярно появляются в зарубежных журналах. Надо отметить, что

в последние десятилетия большинство наблюдений сделано в странах Азии, Африки, Латинской Америки (Ирак, Турция, Танзания, Нигерия, Бразилия и др.), где вследствие недостаточной доступности медицинских услуг у большинства больных с термическими ожогами и хроническими ранами не всегда осуществляется адекватное хирургическое лечение [1–8].

В отечественной литературе первое сообщение о язве Маржолина было сделано М.И. Ростовцевым в 1898 г. [9]. Наиболее часто подобные описания встре-

чались в отечественных научно-практических изданиях 50–60-х гг. XX в., когда наблюдалось развитие рака в свищевых ходах, образовавшихся вследствие военных огнестрельных ранений [10, 11].

Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что малигнизация тканей, пострадавших от травмы или ожога, может происходить вне зависимости от вида проводимого лечения (консервативного или хирургического) [1, 7, 9–15]. Однако большинство авторов склоняется к выводу, что у больных, не подвергавшихся хирургическому лечению, наблюдается наибольшая вероятность возникновения опухоли при длительном существовании инфицированной раны или при ее заживлении вторичным натяжением [2, 6, 9–16]. Подчеркивается, что язва Маржолина — злокачественная изъязвленная опухоль, развивающаяся в травмированных тканях, где в течение многих лет сохраняются признаки воспаления [1, 3, 6–8, 16, 17]. Даны описания опухолей при трофических язвах нижних конечностей, остеомиелите, дискоидной волчанке, проказе, а также на ампутационных культиях [7, 8, 18].

У большинства больных развитие язвы Маржолина является следствием глубокого ожога большой площади, леченного консервативно и зажившего вторичным натяжением [1]. Частота подобных опухолей среди всех больных, перенесших ожоги, составляет 0,1–2,5 % [1, 9, 10, 18]. Как и для плоскоклеточного рака в целом, у мужчин малигнизация регенерирующего эпителия в зоне рубца происходит в 1,5–3 раза чаще, чем у женщин [1, 2, 7, 17, 20].

Злокачественное клиническое течение язвы и плохой прогноз связывают с редкостью заболевания, отсутствием настороженности у врачей и, соответственно, выявлением на поздних стадиях [16, 19]. В большинстве случаев (75–96 %) в области язвы развивается плоскоклеточный рак, чаще — высокодифференцированный, реже — умеренно дифференцированный [1–4, 12, 17, 19]. Среди всех случаев плоскоклеточного рака кожи язвы Маржолина составляют от 2 до 5 % [6], а среди всех случаев рака кожи — 1,2 % [7]. В единичных наблюдениях встречаются другие злокачественные новообразования, такие как базальноклеточный рак [1, 4, 7, 12], аденокарцинома, меланома [7, 19], злокачественная фиброзная гистиоцитома [1], аденоакантома [1], фибросаркома [7, 14], липосаркома [1, 7] и остеогенная саркома [1, 7].

Наиболее частой локализацией язвы Маржолина считается дистальная часть нижней конечности [1–4, 7, 19] [25–81,5 %]. Малигнизированная язва может располагаться на передней поверхности голени, тыльной и подошвенной поверхностях стопы, в пя-

точной области из-за недостаточной васкуляризации и постоянной травматизации зоны рубца одеждой или обувью [10–12]. В.И. Петров и соавт. [9] предполагают, что чем дистальнее располагается язва, тем больше вероятность ее малигнизации. Хроническая венозная недостаточность, ухудшая трофику тканей, может способствовать озлокачествлению [10]. На втором месте по частоте — кожа верхней конечности (12,5–22,4 %) [1, 4, 19], более редко поражается ягодичная область — 18,7 % [4], бедро — 12,5 % [4], туловище — 11,5–18,7 % [1, 4, 7, 19], голова — 12,5–30 % [1, 3, 4, 7].

Генез развития опухоли до сих пор неясен. Обсуждаются теории воздействия токсинов, хронического раздражения, наследственности, ультрафиолета и др. [7, 9, 10, 12]. Нельзя исключить тот факт, что малигнизации способствует практически постоянное местное применение лекарственных препаратов, нередко обладающих раздражающим действием [10, 20].

Наиболее четко выделяются два основных механизма злокачественной трансформации эпителиальной ткани в зоне кожного рубца:

- 1) предполагается, что при травме смещение эпителиальной ткани вглубь раны может привести к нарушению регенеративного процесса с дальнейшей малигнизацией [1];
- 2) облитерация лимфатических сосудов в области поражения препятствует нормальной иммунной реакции организма на чужеродные опухолевые клетки, что и способствует развитию новообразования [1, 8, 18].

Кроме того, в патогенезе опухоли обсуждается роль солнечной экспозиции [20]. Подавляющее большинство публикаций о язвах Маржолина исходит из стран Азии, Африки, Латинской Америки [1–5, 7, 8], либо из южных штатов США [21]. Как правило, плоскоклеточный рак чаще встречается у лиц со светлой кожей и рыжими волосами, наименее защищенных от инсоляции [20], однако в описаниях язв Маржолина данные о степени пигментации кожных покровов и цвете волос больных европеоидной расы не приводились. В то же время все чаще язва-рак кожи выявляется у темнокожего населения африканских стран [5, 7]. В последние годы в генезе различных форм плоскоклеточного рака активно обсуждается роль мутаций гена TP53, одного из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста [20]. Возможно подобные мутации наряду с генетическими изменениями в генах DR4 и FAS человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), происходят и в случае развития язвы-рака [7, 22].

Описаны две клинические формы язвы Маржолина:

- 1) острая — с малигнизацией в течение 1 года после травмы;
- 2) хроническая — с латентным периодом, значительно превышающим 1 год [7]. Хроническая форма встречается наиболее часто [1, 7, 10, 12, 13, 15, 18].

Морфологически выделяют две макроскопические формы язвы Маржолина:

- 1) экзофитная с длительным течением и более благоприятным биологическим поведением, т.е. малой вероятностью метастазирования;
- 2) инфильтративная с эндофитным ростом, ранним изъязвлением, большой вероятностью развития отдаленных метастазов и плохим прогнозом [7].

Средняя длительность латентного периода от травмы до развития опухоли составляет около 30 лет [1, 2–4, 9, 10, 12–14, 17, 19], максимально — 50 лет [23]. Самый длительный латентный период от момента травмы до развития опухоли, по мнению В.И. Петрова и соавт. [9] наблюдается при остеомиелите и термических ожогах. Только Chalya P.L. et al. [7], анализируя закономерности развития язв Маржолина среди пациентов танзанийского медицинского центра, отмечает среднюю длительность латентного периода — около 11 лет. Средний возраст пациента при первичном выявлении опухоли, по данным большинства авторов, как и для плоскоклеточного рака кожи в целом [20], — около 50 лет [1, 2, 4, 9, 10, 12–14, 17, 19]. В то же время, по данным Chalya P.L. et al. [7], среди населения Танзании развитие язвы Маржолина отмечается в значительно более молодом возрасте, чем среди жителей других стран.

Большинство больных предъявляют жалобы на боль в области язвы (92,9 %), неприятно пахнущее отделяемое (89,3 %), у 51,8 % отмечают экзофитный рост опухоли [7, 9, 10, 12].

«Золотым стандартом» диагностики является гистологическое исследование биопсийного препарата [16, 24, 25]. Для подтверждения диагноза биопсии должны производиться прицельно и многократно [9]. Отрицательный ответ при цитологическом исследовании, как правило, не имеет особой диагностической ценности [10].

Основываясь на литературных данных, можно предположить, что ионизирующее излучение, обладающее общепризнанным канцерогенным действием и способное вызывать тяжелые местные лучевые поражения, приводящие к нарушению микроциркуляции с образованием лучевого фиброза, выраженных рубцово-атрофических изменений кожи, подлежащих тканей и на их фоне — поздних лучевых язв, — должно более часто приводить к малигнизации последних. Первый случай развития плоскоклеточного рака в зоне лучевого ожога конечности Friebeu описал в 1902 г., через 7 лет после открытия рентге-

новского излучения [15]. Первый случай возникновения саркомы описан Perthes в 1903 г. [15]. Случай малигнизации лучевой язвы в 1914 г. опубликовал П.П. Лампсаков [26]. Как правило, эти поражения кожи развиваются либо у лиц, работавших в условиях постоянного профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения (хроническое лучевое воздействие), либо у больных после лучевой терапии доброкачественных или злокачественных новообразований (фракционированное облучение) [9, 14, 15].

По данным, приведенным в работе Е.В. Кижаява [15], частота рака у пациентов с последствиями местных лучевых поражений колеблется от 14 до 30 %, у профессионалов (врачей-рентгенологов), работавших в условиях недостаточной радиационной защиты — 77,4 %. У большинства больных развивался плоскоклеточный рак, однако 6,5 % от всех случаев малигнизации лучевых язв составляли саркомы [15]. По данным В.К. Гостищева и соавт., малигнизация поздней лучевой язвы возникает в 7,07 % случаев, в то время как при трофических язвах нелучевого генеза — в 0,6 % [14]. Также различается и длительность латентного периода при язвах различного происхождения. Малигнизация поздней лучевой язвы происходит в среднем через 3,8 года после ее образования, трофической язвы — через 20 лет [14]. Е.В. Кижаяв приводит данные, что развитие опухоли после образования поздней лучевой язвы возможно через 3–4 месяца — 21 год [15].

В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна накоплены многолетние наблюдения за динамикой раневого процесса, ближайшими и отдаленными последствиями местных лучевых поражений, развившихся вследствие острого аварийного облучения у 217 больных. К настоящему времени у четырех из этих больных выявлена малигнизация поздней лучевой язвы. Эти наблюдения уникальны, т.к. в доступной литературе развитие опухоли как исход местного лучевого поражения описывалось преимущественно при фракционированном терапевтическом или хроническом профессиональном облучении [14, 15].

Цель настоящего исследования — оценить частоту и факторы риска малигнизации поздних лучевых язв в исходе местных лучевых поражений.

Материал и методы

Возникновение рака в области длительно существующей лучевой язвы редко встречается в отдаленном периоде острых МЛП и несколько чаще — при хроническом лучевом воздействии. В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна имеются сведения о четырех (1,8 %) наблюдениях развития плоскоклеточного рака в длительно существующих поздних лучевых язвах. Средняя длительность существования

поздней лучевой язвы до ее малигнизации $21,8 \pm 3,2$ (15–29) лет.

Приводим эти клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Больной А., в возрасте 41 года в 1971 г. подвергся облучению при замене пленки в работающей рентгеновской установке. Рука находилась в зоне облучения около 10 минут. На следующий день появилась гиперемия и отек тыла правой кисти, которые стали нарастать. На 4-е сутки образовался пузырь, а на 5-й день после разрыва покрывки пузыря — эрозия на тыле правой кисти, которая плохо заживала. У больного было диагностировано местное лучевое поражение (МЛП) правой кисти II–III степени. Эпителизация наступила только через год после аутологичной пластической операции перфорированным свободным лоскутом по Тиршу. В 1975, 1985 гг. наблюдались рецидивы поздней лучевой язвы на тыле правой кисти, которая долго не заживала при проведении консервативной терапии. В 1987 г. — последний рецидив поздней лучевой язвы. Больной к врачу не обращался. К 1989 г. (58 лет, через 18 лет после облучения, 2 года после образования язвы) размер изъязвления на тыле правой кисти достиг 4×3 см. Язва с подрытыми краями, скудным отделяемым, неприятным запахом, окружена зоной гиперкератоза. Отмечалось увеличение подмышечных лимфоузлов плотноэластической консистенции (до $2 \times 1,5$ см). При биопсии язвы — плоскоклеточный рак, в пунктате правого подмышечного лимфоузла — детрит. На рентгенограмме кистей рук — остеопороз фаланг и сужение суставных щелей между ними. В посевах из раны выделен протей. В 1990 г. произведена ампутация правой кисти на границе средней и нижней трети. Больной наблюдался до 1998 г., рецидива рака не было.

Клиническое наблюдение 2

Старший инженер-механик ЧАЭС, 43 лет, 26.04.1986 во время ночной смены находился на рабочем месте в зале реакторов. Во время ликвидации последствий аварии нижние конечности были облиты водой 1-го контура. Перенес острую лучевую болезнь (ОЛБ) тяжелой степени (доза, по данным цитогенетического исследования, составила 6,6 Гр), МЛП нижних конечностей средней и тяжелой степени (20 %), легкой степени (до 80 %) от внешнего гамма-бета воздействия.

До 1990 г. наблюдался в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. По поводу последствий МЛП перенес повторные некрэктомии мягких тканей с пластикой свободным лоскутом. 21.05.87 ампутирована левая голень на уровне верхней трети по поводу незаживающей острой лучевой язвы. С 09.1987 г. выявлялись первые признаки лучевой ката-

ракты обоих глаз, в дальнейшем отмечалось ее прогрессирование. В 1998 г. слева — лучевая катаракта II стадии, справа — лучевая катаракта II–III стадии. Операцию удаления лучевой катаракты перенес в 2007 г.

Диагноз при поступлении в 2011 г.: отдаленные последствия ОЛБ тяжелой степени от внешнего гамма-бета-воздействия: артификация после удаления лучевой катаракты III–IV степени обоих глаз. Последствия МЛП нижних конечностей средней и тяжелой степени — 36 %, общей площадью до 44 %: поздняя лучевая язва на втором пальце правой стопы, множественные эрозии и очаги гиперкератоза на правом бедре, голени, стопе. На фоне выраженных рубцово-атрофических изменений, изменения пигментации (очаги гипо- и гиперпигментации), множественных телеангиоэктазий, шелушения выявлена поздняя лучевая язва передней поверхности правого бедра, покрытая сухой корочкой (рис. 1). Состояние после ампутации на уровне верхней трети левой голени (1987 г.). Ампутационная культя первого пальца правой стопы на уровне основной фаланги (1988). Состояние после повторных пластических операций на правой нижней конечности. Выраженные рубцово-атрофические изменения, очаги гипо- и гиперпигментации, очаги гиперкератоза, множественные телеангиоэктазии культя левой нижней конечности. Гипертоническая болезнь 2 ст., ИБС — стенокардия напряжения II ФК, сахарный диабет 2-го типа, тяжелого течения, состояние субкомпенсации, диабетическая ангиопатия нижней конечности. Облитерирующий атеросклероз правой нижней конечности. Хронический гепатит В и С.

Произведено иссечение поздней лучевой язвы на передней поверхности правого бедра (рис. 1). При гистологическом исследовании операционного материала обнаружен высокодифференцированный плоскоклеточный рак (рис. 2). Кроме того, произведена некрэктомия, экзартикуляция первого и второго пальцев правой стопы по поводу остеомиелита проксимальной фаланги первого пальца правой стопы и перелома проксимальной фаланги второго пальца правой стопы. При гистологическом исследовании обнаружена картина гангренозного воспаления.

Клиническое наблюдение 3

Больной К., старший научный сотрудник Института физики полупроводников РАН (г. Новосибирск) с 1983 по 1990 гг. работал в условиях предельно-допустимых уровней ионизирующего излучения. 26 апреля 1990 г. (в возрасте 30 лет) при работе на ускорителе электронов под пучок попали кисти обеих рук, нижняя треть правого предплечья, нижняя часть правой половины грудной клетки с переходом



Рис. 1. Малигнизированная язва под коркой на передней поверхности правого бедра больного Н.



Рис. 3. Лучевой плоскоклеточный рак кожи (язва-рак) у больного, перенесшего МЛП тяжелой степени через 14 лет после рентгеновского облучения

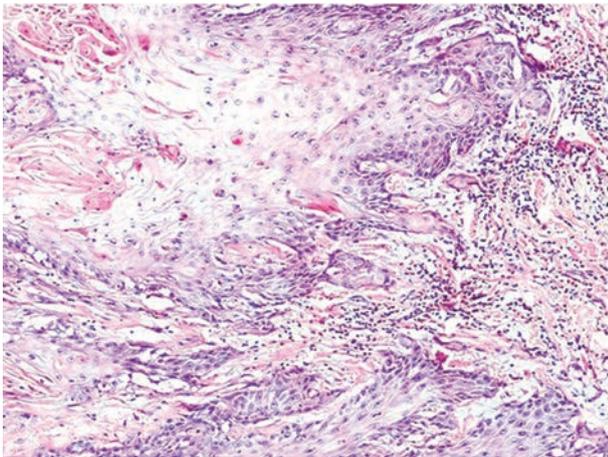


Рис. 2. Высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. Очаговая «размытость» базальной мембраны эпидермиса, отшнуровка плоскоэпителиальных комплексов, клеточный и ядерный полиморфизм; лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином. × 200

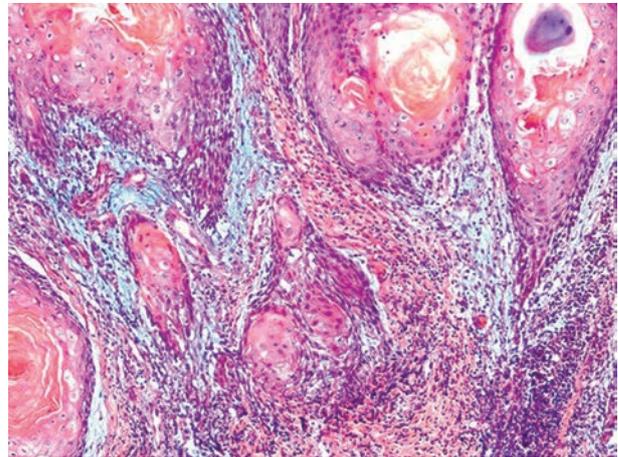


Рис. 4. Мелкие комплексы высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака на фоне псевдокарциноматозной гиперплазии: «размытая» базальная мембрана, клеточно-ядерный полиморфизм, шиповатые клетки с выраженным клеточно-ядерным полиморфизмом, формирование «роговых жемчужин», незрелая рыхлая базофильная строма с выраженной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

на правое подреберье. Перенес острое МЛП тяжелой и средней степени тяжести. Лечился по месту жительства. Перенес повторные ампутации фаланг пальцев кистей рук, повторные пластические операции по поводу поздних лучевых язв, в том числе в 1997 г. — в клиническом отделе Медицинского радиологического научного центра (г. Обнинск), с нестабильным эффектом. В 2005 г. на тенаре правой кисти у больного появилась поздняя лучевая язва (рис. 3), которую он лечил консервативными методами в амбулаторных условиях в течение нескольких лет. Был госпитализирован в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для хирургического лечения в 2008 г. (в возрасте 48 лет).

При повторных (5 раз) цитологических и гистологических исследованиях биопсийного материала из язвы в области тенара правой кисти в дооперационном периоде были получены заключения об отсутствии данных за малигнизацию. В остальных областях, подвергшихся радиационному воздействию, выявлялись рубцово-атрофические изменения кожи, телеангиоэктазии, очаги гипер- и гипопигментации, гиперкератоза, множество сухих корочек, которые периодически отпадают, обнажая молодой эпителий. Больному проведена пластическая операция — пересадка зубчатой фасции на сосудистой ножке расщепленного аутодермального лоскута. При гистологическом исследовании операционного материала

обнаружен плоскоклеточный ороговевающий рак, опухоль удалена в пределах здоровых тканей (рис. 4). В настоящее время больной продолжает наблюдаться в клиническом отделе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна — данных за рецидив опухоли нет.

Клиническое наблюдение 4

Больной 3. в возрасте 30 лет 22.04.1969 при работе с радиоактивными материалами подвергся гамма-бета-воздействию с развитием МЛП 3–4 степени обеих кистей рук и ОЛБ 1 (легкой) степени. После полной демаркации зоны МЛП произведена ампутиация второго и третьего пальцев правой кисти. В период с 1970 по 1974 г. больной подвергся повторным некрэктомиям, частичным ампутиациям фаланг пальцев и пластическим операциям. С 1997 г. в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна не госпитализировался. Известно, что в 2008 г. (69 лет) перенес ампутиацию правой кисти в связи с выявлением малигнизации длительно существующей язвы-рака в основании второго и третьего пальцев правой кисти. Данных за рецидив опухоли нет.

Результаты и обсуждение

Таким образом, при средней длительности наблюдения около 20 лет 217 больных, перенесших МЛП различной степени тяжести, у 4 из них выявлено формирование язвы-рака. Средний возраст развития опухоли достаточно типичный — $60,8 \pm 4,9$ (48–69) лет, что совпадает с данными, приводимыми большинством авторов [1, 2, 4, 9, 10, 12–14, 17, 19]. Частота малигнизации длительно существующих поздних лучевых язв — 1,8 % в нашем исследовании — не превышает таковую для длительно существующих язв нелучевого генеза [1, 9, 10, 18] и значительно меньше, чем по данным Е.В. Кижаяева [15] — 14–30 % и В.И. Гостищева и соавт. [14] — 7,07 % при лучевых язвах. Возможно, последнее расхождение возникло в связи с тем, что Е.В. Кижаяев [15] и В.И. Гостищев и соавт. [14] наблюдали малигнизацию лучевых язв, развившихся вследствие фракционированного или хронического облучения. Наши же наблюдения относятся к поздним лучевым язвам, возникшим вследствие острых МЛП. Длительность периода существования язвы до момента выявления малигнизации составляет в среднем $21,8 \pm 3,2$ (15–29) лет, что несколько меньше тридцатилетнего периода, описанного в литературе [1, 2–4, 9, 10, 12–14, 17, 19]. Так как основной локализацией МЛП при контактах с изолированными источниками ионизирующего излучения являются руки, то в трех из четырех наблюдений наших наблюдений язва Маржолина была выявлена на кистях рук. Другие локализации МЛП, в том числе на нижних конечностях, являются более редкими.

Только у одного нашего больного обнаружена язва-рак на передней поверхности бедра.

Основой для развития опухоли при отсутствии своевременного и адекватного хирургического лечения, по-видимому, служит развитие грубого лучевого фиброза с резким нарушением микроциркуляции в этой области и, соответственно, нарушение иммунологического контроля [1, 8, 18]. Несомненно, как и предполагается многими исследователями [7, 9, 10, 12], свою роль играет и практически постоянное местное применение различных лекарственных средств, в том числе и раздражающего действия (антисептики, химопсин).

Большинство авторов единодушны в рекомендациях по лечению малигнизированных язв: радикальное хирургическое вмешательство (иссечение в границах неизмененных тканей вплоть до ампутиации, лимфодиссекция) [1, 4, 9, 10, 14, 15, 17] в сочетании с химиотерапией (метотрексат, блеомицин, цисплатина) [1, 7] или лучевой терапией в суммарной дозе 50 Гр в виде 25 фракций [2, 6]. По данным В.Я. Васюткова и соавт., рентгенотерапия имеет временный эффект [10]. Так как применение лучевой терапии несомненно утяжелит последствия МЛП, то методом выбора для лечения больных с малигнизацией поздней лучевой язвы является иссечение в пределах здоровых тканей с последующей аутопластикой [15]. Рецидив опухоли, по данным литературы, наблюдается в 14,7–33,3 % случаев [1, 2, 6]. У наших пациентов рецидивов опухоли пока не наблюдалось.

Выводы

1. Возможным исходом длительно существующей поздней лучевой язвы может быть развитие язвы-рака (язвы Маржолина).
2. Частота малигнизации длительно существующей поздней лучевой язвы в нашем исследовании — 1,8 %, что по данным литературы не превышает частоту развития опухоли в длительно существующей язве нелучевого генеза.
3. Сходные частоты озлокачествления длительно существующих язв лучевого и нелучевого генеза могут свидетельствовать о том, что в этом процессе, прежде всего, участвуют неспецифические патогенетические механизмы: нарушение васкуляризации и недостаточный иммунологический контроль в пораженной области. Несомненно, свою роль играет практически постоянное местное применение лекарственных средств, в том числе и обладающих раздражающим действием.
4. Своевременно проведенная пластическая операция в области последствий МЛП предотвращает малигнизацию поздних лучевых язв и, тем самым, улучшает качество жизни и прогноз для жизни больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kadir A.R.* Burn Scar Neoplasm. // *Ann. Burns Fire Disasters*, 2007, **20**, No. 4, P. 185–188.
2. *Al-Zasco S.M.* Malignancy in chronic burn scar: A 20 year experience in Mosul-Iraq. // *Burns*, 2013, **13**, Suppl. 0305–4179, P. 99–105.
3. *Copcu E., Aktas A., Sisman N., Oztan Y.* Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. // *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003, **2**, No. 28, P. 138–141.
4. *Bozkurt M., Kapi E., Kuvat S.V., Ozekinci S.* Current concepts in the management of Marjolin's ulcers: outcomes from a standardized treatment protocol in 16 cases. // *J. Burn Care Res.*, 2010, **31**, No. 5, P. 776–780.
5. *Onah II, Olaitan P.B., Ogbonnaya I.S. et al.* Marjolin's ulcer at a Nigerian hospital (1993–2003). // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 2006, No. 59, P. 565–566.
6. *Soto-Davalos B.A., Cortes-Flores A.O., Bandera-Delgado A. et al.* Malignant neoplasm in burn scar: Marjolin's ulcer. Report of two cases and review of the literature. // *Cir. Cir.*, 2008, **76**, No. 4, P. 329–331.
7. *Chalya P.L., Mabula J.B., Rambau P. et al.* Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 56 cases. // *World J. Surg. Oncol.*, 2012, No. 10, P. 38.
8. *Cocchetto V., Magrin P., Andrade de Paula R. et al.* Squamous cell carcinoma in chronic wound: Marjolin ulcer. // *Dermatology Online J.*, 2013, No. 19, P. 2.
9. *Петров В.И., Гринев М.В., Петров В.Г.* К диагностике и лечению рака кожи из язв и остеомиелитных свищей. // *Вопросы онкологии*, 1972, **18**, № 9, С. 72–77.
10. *Васютков В.Я., Блохин В.Н., Галкин В.С.* Малигнизация трофических язв нижних конечностей. // *Клин. Мед.*, 1989, № 9, С. 100–104.
11. *Смирнов В.И.* Плоскоклеточные раки на месте хронических язв и огнестрельных ран. // В кн. «Опухолевые заболевания». — М.: Медицина, 1966, С. 162–166.
12. *Подильчак М.Д.* Клиника и лечение рака на почве рубцовых язв. // В сб. «Вопросы практической медицины», — Львов, 1970, С. 51–53.
13. *Хазов П.Д.* Рак кожи на месте рубцов, свищей и язв. // *Вестник хирургии им. Грекова*, 1969, **103**, № 7, С. 60–63.
14. *Гостищев В.К., Толстых П.И., Бардычев М.С., Бырихин В.И.* Злокачественное перерождение трофических и поздних лучевых язв. // *Казанский мед. журнал*, 1974, № 1, С. 32–33.
15. *Кижжаев Е.В.* Хирургическое лечение лучевых язв, подвергшихся малигнизации. // *Мед. радиология*, 1971, **16**, № 6, С. 48–52.
16. *Pavlovic S., Wiley E., Guzman G. et al.* Marjolin ulcer: an overlooked entity. // *Int. Wound J.*, **8**, No. 4, P. 419–424.
17. *Jae Yeon Choi, Yong Chan Bae, Su Bong Nam, Seong Hwan Bae.* Impact of disturbed wound healing after surgery on the prognosis of Marjolin's ulcer. // *Arch. Plast. Surg.*, 2013, **40**, No. 3, P. 198–202.
18. *Mohammadi A.A., Jafari S.M.S., Hosseinzadeh M.* Early Marjolin's ulcer after minimal superficial burn. // *Iran J. Med. Sci.*, 2013, **38**, No. 1, P. 69–70.
19. *Fleming M.D., Hunt J.L., Purdue G.F., Sandstad J.* Marjolin's ulcer: a review and reevaluation of a difficult problem. // *J. Burn Care Rehabil.*, 1990, **5**, No. 11, P. 460–469.
20. *Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С.* Плоскоклеточный рак кожи. // *Практическая онкология*, 2012, **13**, № 2, С. 80–91.
21. *Schnell L.G., Danks R.R.* Massive Marjolin's ulcer in burn graft site 46 years later. // *J. Burn Care Res.*, 2009, **30**, No. 3, P. 533–535.
22. *Garcia-Morales I., Perez-Gil A., Camacho F.M.* Marjolin's ulcer: burn scar carcinoma. // *Actas Dermosifiliogr.*, 2006, **97**, No. 8, P. 529–532.
23. *Garzon R., Burgos E.B., Garzon F.L. et al.* Marjolin ulcer. // *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba*, 2001, **58**, No. 1, P. 93–97.
24. *Phillips T.J., Salman S.M., Bhawan J., Rogers G.S.* Burn scar carcinoma: Diagnosis and management. // *Dermatol. Surg.*, 1998, **24**, No. 5, P. 561–565.
25. *Situm M., Kolic M.* Malignant wounds. // *Acta Med. Croatica*, 2012, **66**, Suppl. 1, P. 103–108.
26. *Лампсаков П.П.* Случай канкроида кожи после продолжительного действия рентгеновых лучей. // В сб. «Труды 1-го Всероссийского съезда по борьбе с раковыми заболеваниями». СПб, 1914, С. 135–137.

Поступила: 26.03.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

**О.П. Трофимова, О.И. Чебан, З.П. Михина, С.В. Медведев,
Ю.И. Прямикова, Н.П. Шипилина, Е.В. Тимошкина, Е.В. Поддубская,
А.А. Маклакова, Н.В. Векова, О.С. Зайченко, А.В. Бердник,
Ю.В. Быкова, М.П. Баранова, И.П. Коваленко, Л.Е. Ротобельская,
С.И. Ткачѳв**

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

**O.P. Trofimova, O.I. Cheban, Z.P. Mikhina, S.V. Medvedev,
Ju.I. Prjamikova, N.P. Schipilina, E.V. Timoshkina, E.V. Poddubskaya,
A.A. Maklakova, N.V. Vekova, O.S. Zaichenko, A.V. Berdnik, Ju.V. Bikova,
M.P. Baranova, I.P. Kovalenko, L.E. Rotobelskaya, S.I. Tkachev**

Cardiovascular Complications in Patients with Breast Cancer after Breast-Conserving Treatment

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить дозовые нагрузки на сердце у больных с левосторонней локализацией рака молочной железы (РМЖ), получающих лучевую терапию после органосохраняющего лечения на свободном дыхании и на задержке дыхания на глубоком вдохе.

Материал и методы: В исследование включены 113 больных с верифицированным РМЖ T₁₋₂N₀₋₁M₀ стадий с левосторонней локализацией опухоли, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2012–2013 гг.

Больным проводилось органосохраняющее лечение, включающее радикальные резекции с последующей лучевой терапией. Лучевая терапия (ЛТ) на свободном дыхании проведена 53 больным и на задержке дыхания в фазе глубокого вдоха 60 больным. ЛТ проводилась разовой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 50 Гр.

Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска оценивалось по клиническим параметрам планов лучевой терапии V₂₅ Гр и D_{mean} для сердца.

Результаты: из представленных данных видно значительное снижение объёма сердца, получившего дозу 25 Гр — медиана показателей V₂₅ при ЛТ с синхронизацией по дыханию в сравнении с показателями при свободном дыхании ниже на 82 %, а средней дозы на сердце — медиана показателей ниже на 65 %. Разница не достоверна в связи с небольшим числом наблюдений.

Вывод: Проведение ЛТ с задержкой дыхания на глубоком вдохе у больных с левосторонней локализацией рака молочной железы снижает среднюю дозу на сердце и объём сердца, получившего дозу 25 Гр. Это позволяет ожидать в дальнейшем снижения частоты кардио-васкулярных осложнений.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, кардио-васкулярные осложнения

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the radiation dose on the heart in patients with left-sided localization of breast cancer receiving radiation therapy after breast-conserving treatment on the free breath and breath-hold at a deep breath.

Material and methods: The study included 113 patients with verified breast cancer T₁₋₂N₀₋₁M₀ st. with left-sided localization of tumors who were treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 2012–2013.

Patients were treated with radical organ resection followed by radiation therapy. Radiation therapy (RT) on the free breath was carried out in 53 patients and on breath-hold at deep breaths in 60 patients. RT — 5 times per week dose 2 Gy per day to a total dose of 50 Gy. Radiation dose distribution in under risk organs was assessed for clinical radiotherapy planning parameters V₂₅ Gy and D_{mean} to heart.

Results: The data presented show a significant reduction in the volume of the heart, which received a dose of 25 Gy — median performance V₂₅ in RT sync breathing in comparison with the free breathing below the 82 % and the average dose of heart-median performance below the 65 %. The difference is not reliable because of the small number of observations.

Conclusion: The RT with breath holding on deep inhalation in patients with left-sided breast cancer localization reduces an average dose to the heart and the heart volume at the dose of 25 Gy. This allows to expect a further reduction in the incidence of cardio-vascular complications.

Key words: radiotherapy, breast cancer, cardiovascular complications

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему остаётся одним из самых распространённых онкологических заболеваний у женщин — в 2012 г. в России впервые диагноз РМЖ установлен 59 тыс. женщин [1]. Вместе с тем, появились новые эффективные технологии и методики лечения этого заболевания, что позволяет существенно увеличить показатели общей

и безрецидивной выживаемости и обеспечить пациентам хорошее качество жизни.

В настоящее время радиационные онкологи обладают широким спектром современных технологий. Это 3D-конформная лучевая терапия (3D CRT), лучевая терапия с контролем по изображению (IGRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT),

лучевая терапия с контролем по дыханию (Respiratory Gating). Применение указанных методик вместе с новыми вариантами хирургического лечения, современными возможностями химиотерапии позволяет рассчитывать на продолжительную жизнь больных РМЖ после лечения. Именно поэтому необходимо обращать внимание на риск возникновения поздних лучевых и сочетанных повреждений, в первую очередь, кардиоваскулярных, т.к. кардиотоксичные химиопрепараты и нерациональная ЛТ могут привести к значительному снижению качества жизни пациентки из-за их развития.

Радиационно-индуцированные повреждения сердца

Ранние повреждения чаще всего проявляются острым перикардитом, который может в ряде случаев переходить в хронический.

Поздние повреждения имеют большую клиническую значимость, часто проявляются через несколько месяцев или лет после проведенной ЛТ в виде хронической сердечной недостаточности с нарушением кровообращения, ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклероза или инфаркта миокарда (ИМ). Число и выраженность поздних радиационно-индуцированных кардиальных повреждений возрастает с течением времени после окончания лечения. Длительность латентного периода может составлять 15–20 лет. Частота радиационно-индуцированных повреждений сердца составляет 10–30 % в течение 5–10 лет после лечения. До 50–88 % пациентов имеют бессимптомное поражение сердечной мышцы, клапанов сердца, перикарда, проводящей системы [2, 3].

В некоторых случаях повышение риска сердечных заболеваний после ЛТ может свести к минимуму положительное влияние лучевого воздействия на улучшение показателей безрецидивной выживаемости и другие специфические показатели результатов лечения [4].

Факторы, влияющие на развитие кардиоваскулярных осложнений, подразделяются на факторы, связанные с самой пациенткой, и факторы, связанные с проведенным лечением.

Факторы, связанные с пациенткой (модели риска Framingham и Reynolds) — это возраст, пол, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертонической болезни, привычки к курению, ранний (в возрасте < 60 лет) ИМ у родителей больной [5].

Курение — в нескольких межцентровых исследованиях у больных РМЖ, проживших более 10 лет после лечения, было отмечено, что курение и ЛТ синергически увеличивают частоту фатальных ИМ

(HR = 3,04) по сравнению с некурившими больными, получившими ЛТ [6].

Возраст — влияние возраста остается неясным, но в некоторых исследованиях указывается, что у больных старше 60 лет ИМ после ЛТ возникают чаще в сравнении с более молодыми пациентками [7].

Гипертоническая болезнь (ГБ) — было определено, что у больных с ГБ и левосторонней локализацией опухоли заболевания коронарных сосудов развиваются в 11,4 раза чаще, чем у больных с правосторонней локализацией и без ГБ [8].

Факторы риска, связанные с лечением

Применение препаратов антрациклинового ряда увеличило показатели выживаемости больных РМЖ. Наряду с этим зафиксированы многочисленные свидетельства кардиотоксического эффекта антрациклинов у больных, проживших долгое время после лечения. Изменения размеров левого желудочка и его функции (оцениваемые неинвазивными методами) и/или застойная сердечная недостаточность связаны с приемом препаратов антрациклинового ряда и их производных.

Определены следующие факторы риска для возникновения кардиальной токсичности при приеме препаратов антрациклинового ряда — молодой возраст (моложе 18) и возраст более 65 лет на момент начала лечения, ГБ, заболевания сердца (заболевания коронарных артерий, дисфункция левого желудочка), значительная нагрузка на сердце (занятия экстремальными видами спорта), комбинация химиотерапевтических препаратов (трастузумаб, циклофосфамид, этопозид, мельфолан, паклитаксел, митоксантрон, идарубицин).

Риск развития кардиотоксичности обычно связан с общей кумулятивной дозой доксорубицина (частота кардиальных осложнений составляет 1–5 % при дозе до 550 мг/м², 30 % при дозе до 600 мг/м², 50 % при дозе от 1 г/м² или выше) с некоторой индивидуальной вариацией. Риск возрастает нелинейно пропорционально общей аккумулятивной дозе, поэтому нет безопасной дозы доксорубицина; отмечено, что кардиальные осложнения могут быть и при более низкой кумулятивной дозе, чем сообщалось раньше.

Исследовано влияние количества циклов ХТ (сравнивались 5 и 10 курсов) по схеме — доксорубицин + циклофосфамид (АС) у больных, получивших ЛТ. При наблюдении с медианой в 6 лет показано значительное увеличение сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов, получивших 10 циклов ПХТ и ЛТ. Очень небольшое количество исследований посвящено рискам, возникающим при ХЛТ, включающей антрациклины. Одновременное применение доксорубицина и ЛТ приводит к значитель-

ному числу случаев хронической сердечной недостаточности при левосторонней локализации опухоли [9, 10].

Лучевая терапия

Сердце является радиочувствительной структурой. Чаще всего в литературе, посвященной кардиоваскулярной токсичности, в числе других рассматриваются 3 основных осложнения: перикардит, ИБС и нарушение кровоснабжения миокарда [2, 12, 13].

Поражение перикарда

Острый перикардит, возникающий в процессе курса ЛТ РМЖ, встречается редко. Перикардит может развиваться через несколько месяцев или лет после ЛТ. Перикардит может быть с наличием выпота в полости перикарда, констриктивным и экссудативно-констриктивным. В большинстве случаев заболевание не требует вмешательства и самостоятельно проходит. В 20 % случаев развивается хронический перикардит, в том числе констриктивный, требующий оперативного вмешательства. Примерно у 20–25 % пациентов с поздним перикардитом последний приводит к хроническому нарушению сократимости или острой тампонаде сердца спустя 5–10 лет после лечения. В работах многих исследователей показана взаимосвязь между дозо-объемными параметрами и риском развития перикардита; доказано, что снижение дозы на область левого желудочка уменьшает риск развития перикардита. Важным параметром при прогнозировании вероятности развития выпотного перикардита является показатель $V_{30} = 46$ %. При $V_{30} < 46$ % (или значении средней дозы на перикард < 26 Гр) риск составляет 13 %, при $V_{30} > 46$ % (или значение средней дозы > 26 Гр), то риск резко возрастает до 73 % [14].

Ишемическая болезнь сердца

Доказательства того, что частота развития ИБС коррелирует с ЛТ, получены в исследовании группы по изучению раннего рака молочной железы (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) при мета-анализе рандомизированных клинических испытаний. В нем показано повышение риска смертности от сердечных заболеваний у женщин, получавших ЛТ, по сравнению с не получавшими ($OR = 1,27$) [4]. В ретроспективных исследованиях были получены данные об увеличении опасности развития летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Повышение частоты развития острого ИМ и атеросклеротического кардиосклероза также было связано с проведением ЛТ и со стороной поражения. До внедрения современных технологий ЛТ достаточно высокие дозы излучения попадали на большие объемы сердца, что приводило к более частым кар-

диальным осложнениям. Это продемонстрировал в своей работе около 25 лет назад Suzick J. et al. Были проанализированы причины смертности у 8 тыс. пациентов, включенных в 8 клинических исследований до 1975 г. Авторами был сделан вывод, что первой причиной повышенной смертности в группе больных, получивших ЛТ, являлись кардиоваскулярные осложнения [15].

Нарушение кровоснабжения миокарда

В своем исследовании, включившем 73 пациентов, Marks L.V. et al. показали, что субклиническое нарушение кровоснабжения миокарда проявлялось в зависимости от облученного объема левого желудочка. Так, при попадании в зону облучения < 5 % объема левого желудочка нарушения возникали менее чем у 20 % пациентов, а при превышении этого значения — более чем у 50 % пациентов [16].

Авторы многих статей, посвященных радиационно-индуцированным кардиальным повреждениям, единодушно отмечают снижение их частоты примерно с 1985 г. Лечение, проведенное после этого года, представляет начало так называемой «современной эпохи» ЛТ или эпохи лечения с использованием новейших техник. Под ними подразумеваются конформные методики, лечение под контролем изображения.

Современные мета-анализы свидетельствуют о практически одинаковой частоте сердечно-сосудистых поражений при лечении опухолей молочной железы правосторонней и левосторонней локализаций РМЖ при использовании современной техники, с тенденцией к снижению риска по сравнению с отсутствием ЛТ [6]. Анализ результатов из базы данных US SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) по 8363 пациенткам с левосторонним РМЖ и 7907 пациенткам с правосторонним РМЖ, получавшим лечение в 1986–1993 гг. в адьювантном режиме с медианой наблюдения 9,5 лет (0–15 лет), показал отсутствие разницы в частоте развития ИБС (9,8 %), поражения клапанов (2,9 %) и нарушений проводимости (9,7 %) при право- и левосторонней локализации РМЖ [17–19].

Определение объемов сердца при оконтуривании с использованием КТ вызывает трудности и не может быть точным. С одной стороны, стенку сердца сложно четко отграничить от печени и/или диафрагмы, с другой — определение краниальной границы в области отхождения крупных сосудов может вызывать еще большие трудности. Применение МРТ может помочь в определении сердечных субструктур, однако ее применение при планировании ЛТ все еще носит ограниченный характер. Структуры могут быть выделены на основе анатомического или функционально-

го значения. Но все еще не ясно, какая же из структур сердца является наиболее значимой с точки зрения оценки лучевых осложнений. Одни исследователи особое внимание уделяют средней дозе на сердце, другие — дозе, приходящейся на левую нисходящую ветвь венечной артерии (LAD).

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений зависит от дозы, от облученного объема сердца. При клиническом применении дозо-объемных ограничений необходимо учитывать анатомический и функциональный принципы выделения органа риска или его части (например, сердце, коронарные сосуды, перикард). Точность расчета дозы может различаться в зависимости от используемой системы планирования. Если при расчете не учтена низкая плотность легочной ткани, то доза, получаемая сердцем, занижается, и это ведет к искажению дозиметрических прогностических факторов.

Различия в точности укладки на протяжении курса ЛТ могут вести к изменению фактической дозы, полученной сердцем. Объем сердца, получающий высокую дозу лучевого воздействия, должен быть ограничен до минимально возможного значения, но без компромисса для лечебных объемов. Предложенные различными авторами дозо-объемные ограничения могут быть использованы только как рекомендации при планировании у больных РМЖ. В настоящее время принято считать, что если объем сердца, получивший 25 Гр, составляет менее 10 % ($V_{25} < 10\%$) при классическом фракционировании, то 15-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составит менее 1 % [2, 3, 19].

Разработка и внедрение в практику современных методик дистанционной ЛТ, одной из которых является конформная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (Respiratory Gating), позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность кардиальных повреждений или вообще избежать их. Так, в исследовании Утехиной О. с соавт. были включены 66 больных РМЖ $pT_{1-2}pN_{0-1}M_0$ (стадия установлена после аксиллярной лимфодиссекции или биопсии сторожевого лимфоузла) после проведенной органосохраняющей операции. Одной группе больных послеоперационная ЛТ проводилась с контролем по дыханию, второй группе пациенток — на свободном дыхании. РОД = 2 Гр, СОД = 50 Гр. Средняя доза на сердце при лечении на вдохе составила 2,1 Гр, на свободном дыхании — 4,4 Гр. Риск возникновения осложнений со стороны сердца и лёгких в группе при лечении на вдохе — 0,4 %, на свободном дыхании — 1,1 % [20].

С 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН внедрена в практику методика проведения послеопера-

ционной лучевой терапии больных с левосторонней локализацией РМЖ на задержке дыхания на глубоком вдохе, а в 2013 г. была разработана и освоена методика лечения с синхронизацией ЛТ с дыханием (см. рис. 1). При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводилось на оптимальной фазе дыхательного цикла (на вдохе), что позволило отдалить мишень — оставшуюся часть молочной железы — от сердца. Верификация положения пациентки во время сеанса ЛТ проводилась при помощи портальной визуализации (Portal Imaging) в мегавольтном излуче-

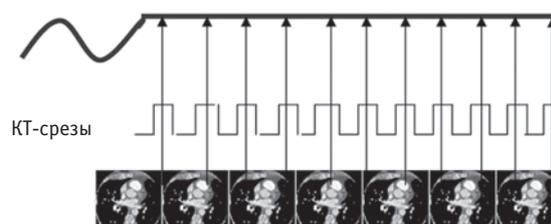


Рис. 1. КТ исследование больной с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Задержка дыхания на вдохе

нии (MV).

Нами проанализированы гистограммы доза—объем 113 больных ранними стадиями РМЖ ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) с левосторонней локализацией заболевания, получавших ЛТ после органосохраняющих операций в 2012—2013 гг. Разовая доза составляла 2 Гр, суммарная — 50 Гр, ЛТ проводилась 5 раз в неделю. Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска оценивалось по клиническим параметрам планов лучевой терапии V_{25} Гр и D_{mean} для сердца.

ЛТ проводилась на свободном дыхании 53 пациенткам и с синхронизацией ЛТ по дыханию на фазе вдоха (респираторный гейтинг) 60 больным.

Целью нашего анализа являлось сравнение стандартной и синхронизированной с дыханием методики лучевой терапии по распределениям дозы ионизирующего излучения в органах риска.

Распределение больных обеих групп по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных обеих групп по возрасту

Группа исследования	Возраст больных (диапазон)	Средний возраст (годы)
ЛТ с задержкой дыхания	42–78	56
ЛТ на свободном дыхании	48–76	54

Из представленных данных видно, что исследуемые группы однородны по возрасту. Средний возраст составил 56 и 54 года.

Анализ гистограмм доза—объем у больных обеих групп представлен в табл. 2.

Таблица 2

Анализ гистограмм доза–объём 113 больных РМЖ

Показатели	ЛТ на вдохе (n = 60)	ЛТ на свободном дыхании (n = 53)	Снижение
V_{25}	0–12 % Медиана 2 %	3,0–45 % Медиана 11 %	на 82 % $p = 0,07$
Средняя доза на сердце	0,35–10,2 Гр Медиана 2,3 Гр	2,7–25 Гр Медиана 6,6 Гр	на 65 %

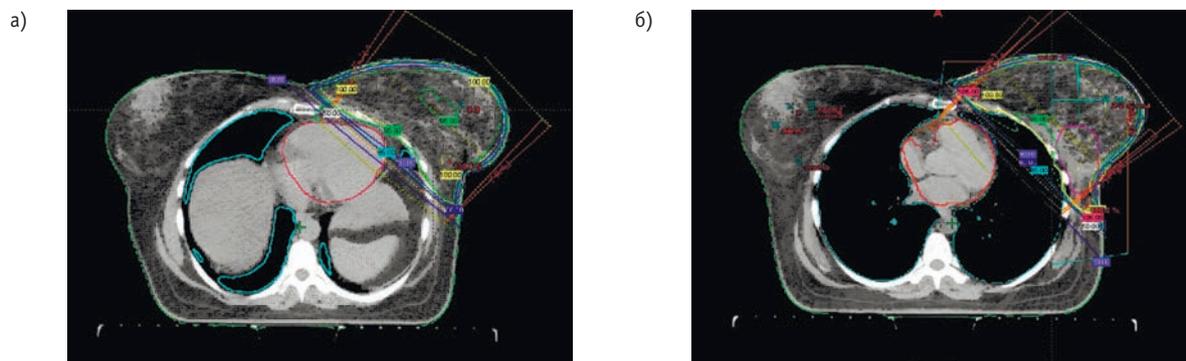


Рис. 2. а) Лечебный план больной Д. при ЛТ на свободном дыхании;
б) лечебный план больной Д. при ЛТ с задержкой дыхания на вдохе

Из представленных данных видно значительное снижение объёма сердца, получившего дозу 25 Гр — медиана показателей V_{25} при ЛТ с синхронизацией по дыханию в сравнении с показателями при свободном дыхании ниже на 82 %, а для средней дозы на сердце медиана показателей ниже на 65 %. Разница не достоверна в связи с небольшим числом наблюдений.

На рис. 2а и 2б представлены компьютерные срезы и дозное распределение для пациентки Д., выполненные на свободном дыхании и с задержкой дыхания на вдохе.

Безусловно, преимуществами методики синхронизации лучевой терапии с дыханием являются уменьшение облучаемого объёма сердца, снижение дозой нагрузки на критические органы. Сложности и недостатки — это удлинение времени лечения (в 5 раз и более), необходимость тренировки дыхания пациентов перед облучением.

Таким образом, знание факторов риска возникновения кардио-васкулярных осложнений, соблюдение рекомендуемых суммарных доз препаратов анрациклового ряда, последовательное применение химио- и лучевой терапии, соблюдение дозо-объёмных ограничений, применение современных технологий ЛТ позволяют снизить частоту кардиальных осложнений у больных с левосторонней локализацией рака молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014, С. 10–12.
2. Gagliardi G., Constine L., Moiseenko V. Radiation dose-volume effects in the heart. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **76**, No. 3, P. S77–S85.
3. Carver J.R., Shapiro Ch.L., Jacobs A. et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. // *J. Clin. Oncol.*, 2007, **1**, No. 25, P. 3991–4008.
4. Clarke M., Collins R., Darby S. 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 the randomized trials. // *Lancet*, 2005, **366**, No. 9503, P. 2087–2106.
5. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds score. // *J. Amer. Med. Assoc.*, 2007, **297**, No. 6, P. 611–619.
6. Hooning M.J., Botma A., Aleman B.M. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007, **99**, No. 5, P. 365–375.

7. *Paszat L.F., Mackillop W.J., Groome P.A.* Mortality from myocardial infarction following postmastectomy radiotherapy for breast cancer: A population-based study in Ontario, Canada. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **43**, No. 2, P. 755–761.
8. *Harris E.E., Correa C., Hwang W.T.* Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. // *J. Clin. Oncol.*, 2006, **24**, No. 25, P. 4100–4106.
9. *Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. et al.* Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2002, **20**, No. 23, P. 4517–4522.
10. *Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. et al.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. // *Cancer*, 2003, **97**, No. 11, P. 2869–2879.
11. *Shapiro C.L., Hardenbergh P.H., Gelman R.* Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. // *J. Clin. Oncol.*, 1998, **16**, No. 11, P. 3493–3501.
12. *Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S. et al.* Radiation-associated cardiovascular disease. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2003, **45**, No. 1, P. 55–75.
13. *Prosnitz R.G., Chen Y.H., Marks L.B.* Cardiac toxicity following thoracic radiation. // *Semin. Oncol.*, 2005, **32**, No. 2, P. S71–S80.
14. *Wei X., Liu H.H., Tucker S.L. et al.* Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **70**, No. 3, P. 707–714.
15. *Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L. et al.* Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. // *J. Clin. Oncol.*, 1994, **12**, No. 3, P. 447–453.
16. *Marks L.B., Yu X., Prosnitz R.G. et al.* The incidence functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, **63**, No. 1, P. 214–223.
17. *Darby S.C., McGale P., Taylor C.W. et al.* Long-term mortality from heart disease study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. // *Lancet Oncol.*, 2005, **6**, No. 8, P. 557–565.
18. *Patt D.A., Goodwin J.S., Kuo Y.F. et al.* Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, No. 30, P. 7475–7482.
19. *Borger J.N., Hooning M.J., Boersma L.J. et al.* Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast patients: The role of irradiated heart volume. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, **69**, No. 4, P. 1131–1138.
20. *Utehina O.* Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. – Riga, Summary of the doctoral thesis, 2009, 32 pp.

Поступила: 13.05.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

Г.С. Жамгарян, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ю.И. Тюкалов

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ И ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

G.S. Zhamgaryan, L.I. Musabaeva, V.A. Lisin, Yu.I. Tyukalov

Combined Modality Treatment Including Intraoperative Electron and External Beam Radiation Therapies for Soft Tissue Sarcomas

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить эффективность комбинированного метода лечения у больных саркомами мягких тканей (СМТ) различного генеза и определить в условиях оперативного вмешательства место проведения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гамматерапии (ДГТ), как составляющих курса смешанной лучевой терапии.

Материал и методы: Комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ проведено 115 больным саркомами мягких тканей, с локализацией на конечностях и туловище, в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст — $47,6 \pm 2,5$ года) за период 1991–2011 гг. Количество мужчин — 44 (38 %), женщин — 71 (62 %). Первичные саркомы были у 79 (69 %) больных, рецидивные — у 36 (31 %).

В исследование вошли пациенты с местно распространенными опухолями (II–III стадии), при этом 60 больных (52 %) имели III стадию заболевания. У 29 (25 %) больных диагностирована IIa стадия и у 26 (23 %) больных — IIb стадия. По локализации: саркомы верхних конечностей у 30 пациентов, саркомы нижних конечностей у 68, а в 17 случаях опухоль локализовалась на туловище. Больные распределялись на три группы:

I — группа 55 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю, суммарной дозой 38–44 Гр, операция с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, курсовая доза 60–65 Гр.

II — группа из 24 больных первичными и рецидивными СМТ: на первом этапе операция с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр и курс ДГТ СОД 38–44 Гр, курсовая доза 60–65 Гр.

III — группа сравнения из 36 пациентов с первичными и рецидивными СМТ: операция с ИОЛТ 20 Гр (72 изоГр) и ДГТ 20–25 Гр, СОД (86 ± 2 Гр).

Результаты: Острые и поздние лучевые повреждения наблюдали у больных в группе сравнения после операции и ИОЛТ, как лучевая язва с патологическими переломами кости 8,3 %. В первой и второй группах, где курсовая доза была в пределах толерантности нормальных тканей (60–65 Гр), двухлетняя безрецидивная выживаемость составляла: $76,2 \pm 7,5$ % и $76,0 \pm 11,3$ %, в третьей (группе сравнения) — $88 \pm 5,9$ %. Общая выживаемость: $90,9 \pm 4,3$ %, $88, \pm 7,4$ %, и $86,1 \pm 6,7$ % соответственно по группам.

Выводы: Смешанная лучевая терапия в разработанном режиме с предоперационной ДГТ и ИОЛТ у больных первичными саркомами мягких тканей по характеру терапевтического патоморфоза является эффективным методом комбинированного лечения. При рецидивных саркомах мягких тканей вследствие их радиорезистентности на первом этапе необходимо проводить оперативное вмешательство с ИОЛТ в назначенных дозах 10–15 Гр, а в послеоперационном периоде — ДГТ. Разработанная технология данного метода разрешена к использованию Росздравнадзором (ФС № 2009/274 от 13 августа 2009 г.).

Ключевые слова: комбинированное лечение, саркомы мягких тканей, интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия

ABSTRACT

Purpose: To study the efficiency of the combined modality treatment including intraoperative radiation therapy (IORT) and external radiotherapy for patients with soft tissue sarcomas.

Material and methods: Between 1991 and 2011, a total of 115 patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities received combined modality IORT and external beam radiation therapy. There were 44 (38 %), male and 71 female (62 %) patients aged from 15 to 75 years (median age 47.6 ± 2.5 years). Primary sarcomas were diagnosed in 79 (69 %) patients and recurrent sarcomas in 36 (31 %). The study included patients with locally advanced stage II–III soft tissue sarcomas and most of them (52 %) had stage III disease.

Results: Acute and late radiation-induced damages were observed only in patients who underwent surgery with 20 Gy IORT. No radiation-induced complications were found in groups I and II. In these groups of patients who received the total radiation dose of 60–65 Gy, the 2-year disease-free survival rates were 76.2 ± 7.5 % and 76.0 ± 11.3 %, respectively.

Key words: combined modality treatment, soft tissue sarcomas, intraoperative radiation therapy, external beam radiotherapy

Введение

В последние годы за рубежом и в России успешно развивается новый метод лечения онкологических больных — комбинированное лечение с применением интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапии (ДГТ), так называемая смешанная лучевая терапия.

ИОЛТ применяют при различных злокачественных новообразованиях, в том числе у больных саркомами мягких тканей. Саркомы мягких тканей — довольно редкая группа опухолей мезодермального генеза, составляющая 1–2 % всех злокачественных новообразований. Известно более 50 гистотипов СМТ, но всех их объединяют такие общие свойства, как резистентность к стандартной лучевой терапии, мультицентричный характер роста, упорное рецидивирование и гематогенное метастазирование. Основным и распространенным вариантом лечения сарком мягких тканей является хирургический метод.

Однако в последние годы большое внимание в клинической онкологии уделяется сочетанию операции с интраоперационной лучевой терапией в различных дозах, проводимое на ложе удаленной опухоли. Предпосылками применения ИОЛТ при СМТ послужили повышенная частота местных рецидивов при чисто хирургическом вмешательстве и возможность широкого иссечения опухоли благодаря наличию у нее четких границ. Подобный метод при СМТ применен в работах [4, 5], где на первом этапе выполнено хирургическое лечение с ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр, а, в среднем, через 28 дней проведена послеоперационная ДГТ в дозе 20–25 Гр. Курсовая доза с учетом ИОЛТ и ДГТ в пересчете на стандартный режим фракционирования составляла около 86 Гр. Были получены обнадеживающие результаты по эффективности воздействия на опухолевый очаг, но режим ИОЛТ + ДГТ был недостаточно обоснован с дозиметрической точки зрения и приводил к существенным лучевым осложнениям, таким как лучевая язва и патологические переломы костей. Поэтому нами разработан метод дозиметрического планирования ИОЛТ при ее сочетании с ДГТ, исключающий существенные лучевые осложнения.

Цель исследования — изучить эффективность комбинированного метода лечения и частоту лучевых реакций у больных саркомами мягких тканей на основе метода дозиметрического планирования, разработанного В.А. Лисиным [1], исключающего существенные лучевые осложнения.

Материал и методы

В исследование включено 115 больных саркомами мягких тканей с локализацией на конечностях и туловище (средний возраст $47,6 \pm 2,5$ года), которым проводилось комбинированное лечение в Томском НИИ онкологии за период 1991–2011 гг. Количество мужчин составляло 44 (38 %) человека, женщин 71 (62 %). Первичные саркомы были у 79 (69 %) больных, рецидивные — у 36 (31 %). В исследование вошли пациенты с местно распространенными опухолями (II–III стадии), при этом 60 больных (52 %) имели III стадию заболевания. У 29 (25 %) больных диагностирована II а стадия и у 26 (23 %) больных — II б стадия. По локализации преобладали саркомы конечностей у 108 больных; саркомы верхних конечностей у 30 пациентов, саркомы нижних конечностей — у 68, а в 17 случаях опухоль локализовалась на туловище. В зависимости от метода лечения больные распределялись на три группы:

I — группа из 55 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю суммарной дозой 38–44 изоГр. На втором этапе в среднем через 14 дней после окончания ДГТ выполняли хирургическое вмешательство с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр. При этом курсовая доза смешанного облучения составляла 60–65 Гр.

II — группа из 24 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе выполнялось хирургическое лечение с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, а в среднем через 22 дня проводился послеоперационный курс ДГТ, разовой дозой 2,0 Гр, 5 раз в неделю, СОД 38–44 Гр. Курсовая доза всего этапа лучевой терапии для больных второй группы составляла 60–65 Гр по изоэффекту.

III — группа сравнения из 36 пациентов с первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе выполняли хирургическое лечение с ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр (~ 70–75 Гр по изоэффекту). В среднем через 28 дней проводился второй этап комбинированного лечения — послеоперационная ДГТ в дозе 20–25 Гр, курсовая доза составляла в среднем 86 ± 2 Гр.

Оперативное лечение всем больным СМТ выполнялось в объеме широкого иссечения опухоли с соблюдением принципов футлярности и зональности, принятых для сарком мягких тканей.

По показаниям — при наличии высокой степени злокачественности (G^3) опухоли больным в адьювантном режиме проводилась полихимиотерапия с адриамицинсодержащими схемами. Всего химиотерапия проводилась 21 больному в первой группе, 6 больным во второй и 8 — в третьей группе. Определяли степень

выраженности кожных лучевых реакций, влияние предоперационной и интраоперационной лучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений у пациентов.

ИОЛТ в Томском НИИ онкологии проводят непосредственно в операционном блоке электронным пучком 6 МэВ малогабаритного бетатрона МИБ 6Э, созданного в НИИ интроскопии Томского политехнического университета.

Дозиметрическое планирование ИОЛТ в самостоятельном режиме и при сочетании ее с дистанционной гамма-терапией осуществлялось на основе методов, изложенных в работах [1–3]. Причем ИОЛТ может предшествовать наружному облучению, а может быть проведена и после него. В каждом из этих случаев процедуру облучения необходимо планировать таким образом, чтобы суммарная доза ИОЛТ и ДГТ не приводила к лучевым осложнениям. В случае, если ДГТ проводили после ИОЛТ, число сеансов ДГТ рассчитывали по формуле:

$$N = [0,83VD\Phi_{np} - D_u^{1,538}(\Delta T)^{-0,169}]d_{\phi}^{-1,538}(\Delta t)_{\phi}^{0,169}, \quad (1)$$

где $VD\Phi_{np}$ – предельно допустимое значение ВДФ при сочетании ИОЛТ и ДЛТ; d_{ϕ} и Δt_{ϕ} – соответственно однократная доза и временной интервал для выбранного фракционированного режима облучения; ΔT – временной интервал между ИОЛТ и ДГТ, сутки.

Если ДГТ проводили перед операцией, то значение однократной дозы ИОЛТ определяли с помощью выражения:

$$D_u = \left\{ 83,3 - \frac{0,83}{N} \left[\left(\frac{\Delta T}{\Delta t_{\phi}} \right)^{-0,169} + N - 1 \right] VD\Phi_{np} \right\}^{0,65}. \quad (2)$$

Качество жизни у больных по шкале Карновского оценивали до начала и после проведенного курса лечения. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Переносимость и непосредственная эффективность предоперационной ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы: РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 38–44 изоГр больные первой группы перенесли вполне удовлетворительно. Преимущественно наблюдались явления лучевого эпидермита I–II степени у 50 % больных, у отдельных больных наблюдали эпидермиты кожи II–III степени. Когда хирургическое лечение проводилось в более поздние сроки, после купирования лучевых эпидермитов, было отмечено значимое уменьшение размеров опухоли. Это улучшало условия для выполнения хирургического

вмешательства. В дальнейшем был определен оптимальный интервал между этапами лучевого лечения до операции, который составлял 2,5–3 недели. При сопоставлении эффективности ЛТ с основными клинико-морфологическими параметрами было установлено, что возраст больных, размер, локализация, стадия опухолевого процесса и гистотип опухоли не оказывали влияние на эффективность проводимой лучевой терапии.

В качестве критерия, отражающего эффективность предоперационного курса ДГТ, была проведена оценка терапевтического патоморфоза опухоли. Патоморфологические изменения III степени СМТ наблюдали у 11 больных (20 %), II степени – у 19 (34,5 %) и I степени – в 25 случаях (46,5 %). Указанные данные не полностью коррелируют с клиническим эффектом у больных при уменьшении размеров опухоли. Эффективность предоперационной ДГТ и выраженность терапевтического патоморфоза опухолевой ткани отражены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Патоморфологические изменения опухоли у больных с первичными саркомами мягких тканей после предоперационной ДГТ

Патоморфоз опухоли	Всего больных	Непосредственная эффективность		p
		Стабилизация, n = 36 (90 %)	Частичная регрессия, n = 4 (10 %)	
I степень	19	19 (52,8 %)	0 (0 %)	p = 0,11
II степень	11	11 (30,6 %)	0 (0 %)	p = 0,56
III степень	10	6 (16,7 %)	4 (100 %)	p = 0,002

Таблица 2

Патоморфологические изменения опухоли у больных рецидивными формами сарком мягких тканей после предоперационной ДГТ

Патоморфоз опухоли	Всего больных	Непосредственная эффективность		P
		Стабилизация, n = 14 (93,3 %)	Частичная регрессия, n = 1 (6,1 %)	
I степень	6	6 (42,8 %)	0 (0 %)	P = 1
II степень	8	7 (50 %)	1 (100 %)	P = 1
III степень	1	1 (7,1 %)	0 (0 %)	P = 1

Было установлено, что динамика размеров опухолевого образования СМТ после проведения предоперационной лучевой терапии не всегда совпадала с показателями патоморфоза в опухоли. Как следует из показателей первой и второй таблицы, после проведения предоперационной лучевой терапии в дозе 38–44 изоГр наблюдали значительные отличия в гистологической картине ткани опухолей у больных

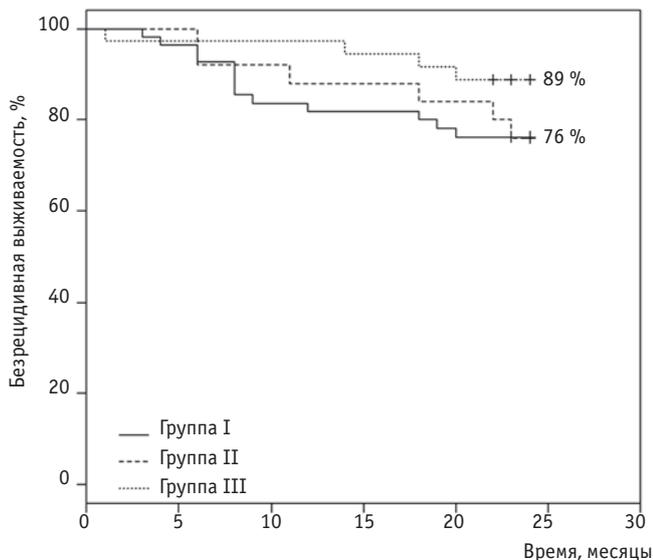


Рис. 1. Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных СМТ в группах

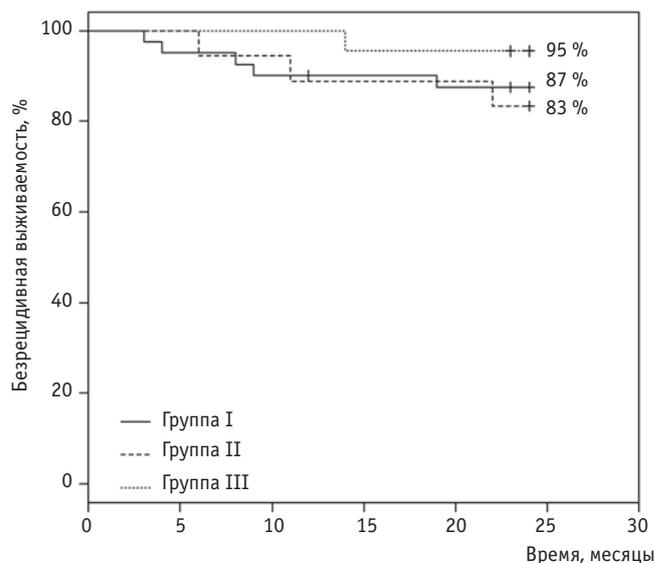


Рис. 2. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у больных первичными СМТ в исследуемых группах

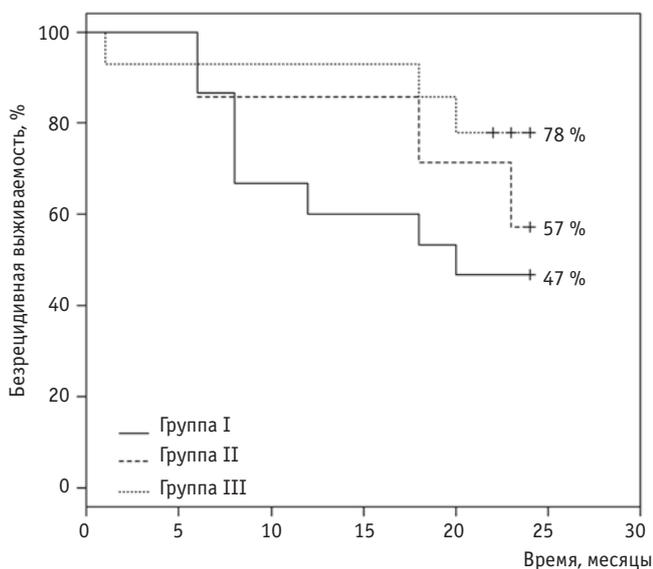


Рис. 3. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у больных с рецидивными СМТ в исследуемых группах

Таблица 3

Поздние лучевые повреждения у больных в исследуемых группах

Показатель	Всего	I группа	II группа	III группа	p
		n = 55	n = 25	n = 36	
Атрофия кожи	80	39 (70,9 %)	16 (64 %)	25 (69,4 %)	$P_{12} = 0,72$ $P_{13} = 1$ $P_{23} = 0,87$
Пигментация кожи	65	24 (43,6 %)	16 (64 %)	25 (69,4 %)	$P_{12} = 0,15$ $P_{13} = 0,028$ $P_{23} = 0,87$
Нейропатия	6	2 (3,6 %)	1 (4 %)	3 (8,3 %)	$P_{12} = 1$ $P_{13} = 0,38$ $P_{23} = 0,64$
Фиброз	52	23 (41,8 %)	10 (40 %)	19 (52,8 %)	$P_{12} = 1$ $P_{13} = 0,42$ $P_{23} = 0,47$

первичными и рецидивными СМТ. При первичных СМТ терапевтический патоморфоз опухоли III степени достоверно чаще наблюдали у больных с частичной регрессией опухоли, а при рецидивных саркомах такой закономерности не было отмечено. Это свидетельствовало о большей резистентности рецидивных сарком мягких тканей к проводимой лучевой терапии. Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли, наряду с оценочной шкалой RECIST, применяли в качестве дополнительных критериев для оценки режима фракционирования дозы предоперационной ЛТ.

У большинства больных первой группы особенностью течения послеоперационного периода являлась длительная экссудация раневого отделяемого из мягких тканей. В 3 случаях (5,5 %) экссудация осложнилась нагноением, в 12 случаях (21,8 %) отмечали некроз кожных краев раны, и заживление проходило вторичным натяжением. Во второй группе частота послеоперационных осложнений достоверно не отличалась от показателей первой группы. В третьей, группе сравнения, где однократная доза составляла 20 Гр, из 36 пациентов наблюдали нагноение раны у 2 больных и некроз кожных краев раны в 6 случа-

ях (16,7 %). Эти осложнения протекали в течение длительного перерыва (28 сут) между этапами комбинированного лечения. Сроки начала послеоперационной гамма-терапии сдвигались до уменьшения экссудации и полного заживления раны.

Поздние лучевые повреждения в целом по группам были представлены выраженной атрофией и пигментацией кожи на полях облучения, постлучевым фиброзом, в единичных случаях постлучевой нейропатией (табл. 3).

Полученные данные показывают, что частота и тяжесть лучевых повреждений в различной степени зависят от величины суммарной курсовой дозы смешанной лучевой терапии, а также от площади облучения при ИОЛТ и ДГТ. При использовании курсовых доз в пределах толерантности нормальных тканей (60–65 изоГр) частота таких осложнений, как постлучевая нейропатия, встречалась в пределах 3,6–4 %. При этом в группе сравнения при использовании большой однократной дозы ИОЛТ 20 Гр и суммарной курсовой дозы, величина которой в среднем составляла 86 ± 2 изоГр, привели к развитию повреждений в виде лучевой язвы в 8,3 % случаев и сопровождались патологическими переломами костей, что являлось причиной длительной стойкой утраты трудоспособности больных и значительно ухудшало качество жизни.

Кумулятивный показатель двухлетней безрецидивной выживаемости для всех больных, включенных в исследование, составляет $80,8 \pm 6,0$ %. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости по группам составили: первая группа — $76,2 \pm 7,5$ %, вторая группа — $76,0 \pm 11,3$ %, третья группа — $88,8 \pm 5,9$ %. Достоверных различий между показателями групп не выявлено. Кривые выживаемости представлены на рис. 1–3.

По показателям двухлетней безметастатической и общей выживаемости в исследуемых группах также не выявлено достоверных различий. Общая выживаемость была соответственно по группам: I группа — $90,9 \pm 4,3$ %, II группа — $88,0 \pm 7,4$ % и III — группа — $86,1 \pm 6,7$ %.

По показателям двухлетней безметастатической и общей выживаемости в исследуемых группах также не выявлено достоверных различий. Общая выживаемость была соответственно по группам: I группа — $90,9 \pm 4,3$ %, II группа — $88,0 \pm 7,4$ % и III группа — $86,1 \pm 6,7$ %.

Средний срок появления рецидивов в первой группе составил: $8 \pm 1,5$ мес, во второй группе $11 \pm 3,7$ мес, в третьей (группе сравнения) — $17 \pm 4,7$ мес. Во всех группах больных рецидивы опухоли чаще наблюдались при повторных процессах.

Выводы

1. У 55 больных саркомами мягких тканей, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю, суммарной дозой 38–44 изоГр, частичная регрессия была выявлена в 9,1 % случаев, стабилизация опухолевого роста в 90,9 % случаев, а терапевтический патоморфоз опухоли III степени — в $20 \pm 2,2$ %, II степени — в $34,5 \pm 3,4$ % и I степени — $46,5 \pm 4,5$ % случаях. На втором этапе в среднем через 14 дней после окончания ДГТ выполняли хирургическое вмешательство с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр. Курсовая доза смешанного облучения составляла 60–65 Гр.
2. У большинства больных первой группы особенностью течения послеоперационного периода являлась длительная экссудация раневого отделяемого из мягких тканей. В 3 случаях (5,5 %) экссудация осложнилась нагноением, в 12 случаях (21,8 %) был отмечен некроз краев раны и заживление проходило вторичным натяжением.
3. Поздние лучевые повреждения у больных в группе сравнения достоверно чаще встречались через 3–4 года после окончания комбинированного лечения. Лучевая язва появилась у 8,3 % пациентов с последующим развитием в отдельных случаях патологического перелома. У больных саркомами мягких тканей в 1–2 группах подобных лучевых повреждений в отдаленный период не отмечалось.
4. Разработанные методики смешанной лучевой терапии для первой и второй группы больных в суммарной курсовой дозе 60–65 Гр являются эффективным методом комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила $76,2 \pm 7,5$ % при проведении предоперационной ДГТ в первой группе больных и в условиях применения ДГТ в послеоперационном периоде у больных второй группы — $76,0 \pm 11,3$ %.
5. При смешанной лучевой терапии с предоперационной ДГТ и последующей операцией с ИОЛТ у больных выявлено достоверное преобладание выраженного терапевтического патоморфоза опухоли, что может явиться основанием при выборе метода лечения больных с первичными СМТ. При рецидивных СМТ, обладающих большей радиорезистентностью, необходимо выполнение на первом этапе оперативного вмешательства с ИОЛТ 10–15 Гр и послеоперационной ДГТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лисин В.А.* Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. // *Мед. физика*, 2006, № 4, С. 18–23.
2. *Лисин В.А., Кондратьева А.Г.* Особенности дозиметрического планирования интраоперационной лучевой терапии при её сочетании с дистанционной лучевой терапией. // *Мед. физика*, 2013, № 1, С. 9–14.
3. *Лисин В.А.* Расчет и анализ суммарного распределения дозы электронов и гамма-излучения при сочетании интраоперационной лучевой терапии с дистанционной гамма-терапией. // *Мед. физика*, 2012, № 4, С. 36–42.
4. *Тюкалов Ю.И.* Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении сарком мягких тканей: Автореферат дисс. канд. мед. наук. – Томск, 1998, 22 с.
5. *Мусабеева Л.И., Нечитайло М.Н., Лисин В.А.* Результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией злокачественных новообразований различных локализаций. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2005, **50**, № 2, С. 46–55.
6. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Под ред. *Е.Л. Чойнзонова и Л.И. Мусабеевой*. – Томск: Изд-во НТЛ, 2006, 216 с.

Поступила: 03.06.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

**В.Ю. Ковтун¹, В.Д. Гладких¹, Ю.А. Давидович¹, Е.С. Жорова²,
В.В. Огородникова¹, И.К. Беляев², В.И. Краснюк²**

К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПЕНТАЦИНА И ЦИНКАЦИНА

**V.Y. Kovtun¹, V.D. Gladkih¹, Y.A. Davidovuch¹, E.S. Zhorova²,
V.V. Ogorodnikova¹, I.K. Belyaev², V.I. Krasnjuk²**

Drug Formulation of the Ca-DTPA and Zn-DTPA

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Строение комплексонов
3. Токсичность комплексонов
4. Фармакокинетика пентацина и цинкацина
5. Клиническое применение пентацина и цинкацина
6. Выводы
7. Список литературы

CONTENT

1. Preface
2. Structure of chelates
3. Toxicity of the chelates
4. Pharmacokinetic of Ca-DTPA and Zn-DTPA
5. Clinical use Ca-DTPA and Zn-DTPA
6. Conclusion
7. List of reference

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ современных подходов к использованию лекарственных форм ДТРА (пентацина и цинкацина), используемых для ускорения выведения из организма трансурановых элементов и снижения формирующихся доз внутреннего облучения.

Материал и методы: Контент-анализ публикаций о разработке, фармакокинетике и практическом использовании в медицинской практике комплексонов.

Результаты: Из комплексообразователей, используемых с целью профилактики и лечения поражений радиоактивными веществами в развитых странах мира (США, ЕС, Япония, Китай) к медицинскому применению разрешены Са- и Zn-DTPA в виде ингаляций и инъекционных растворов. В России производится и разрешен к применению только пентацин. Сравнительная характеристика свойств пентацина и цинкацина свидетельствует о принципиальной однотипности их биологического действия. Вместе с тем, цинкацин характеризуется менее выраженной токсичностью и избирательностью действия в отношении нуклидов. Цинкацином пролечены сотни пациентов, показана его эффективность, безопасность и меньшая токсичность. В России он не разрешен к медицинскому применению. Необходимо приложить максимальные усилия для исправления такого положения.

Выводы: Учитывая особенности биологического действия пентацина и цинкацина, целесообразно использовать схему лечения: сначала пентацин, затем цинкацин. Она повышает эффективность и снижает негативные проявления от длительного применения пентацина в режиме монотерапии.

Ключевые слова: комплексон, лекарственная форма, пентацин, цинкацин, инкорпорированные радионуклиды, средства выведения

ABSTRACT

Purpose: To analyze modern approaches to using of therapeutic forms of DTPA (Ca-DTPA and a Zn-DTPA) for enhance the elimination of transuranium elements and decrease the dose formation of internal exposure.

Materials and methods: The content-analysis of publications related to development, pharmacokinetics and practical using of chelating compounds.

Results: Among the complexons used for prevention and treatment of radionuclide incorporation in the developed countries (the USA, the European community, Japan, China) for medical using allowed Ca-DTPA and Zn-DTPA as inhalations and injection solutions. In Russia Ca-DTPA only is allowed. The comparative characteristic of properties Ca-DTPA and Zn-DTPA testifies to basic uniformity of their biological effect. At the same time Zn-DTPA is characterized by less expressed toxicity and selectivity of action concerning nuclides. Hundreds of patients have been treated with Zn-DTPA; its efficiency, safety and smaller toxicity were shown. In Russia this compound isn't allowed for medical use. It is necessary to make the maximum efforts for correction of such situation.

Conclusions: Considering features of biological effect of Ca-DTPA and Zn-DTPA the expedient scheme of treatment can be proposed: first Ca-DTPA, second Zn-DTPA. This scheme increases efficiency and reduces negative manifestations of prolonged using of Ca-DTPA in the monotherapy mode.

Key words: chelate, drug formulation, pentacinum, zinkacinum, internally deposited transuranic elements, drug for removing

Введение

Основные мероприятия по медикаментозной профилактике и терапии поражений при инкорпорации радиоактивных веществ направлены на сокращение времени их нахождения в организме и ускорение процессов элиминации. Профилактика и лечение лучевых поражений при внутреннем посту-

плении радиоактивных веществ проводится с учетом времени, прошедшего после их выброса в окружающую среду. То есть с учетом радионуклидного состава аварийного выброса и стадий обмена нуклидов в организме, и направлена на: блокирование (фиксацию в первичном депо) или удаление нуклида с места поступления; захват или перехват нуклида в крови

¹ Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки. E-mail: kovtun@atompharm.ru

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва

¹ Federal State Establishment Science and Engineering Center «Pharmzashchita» FMBA of Russia, Khimki, Russia. E-mail: kovtun@atompharm.ru

² A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

(циркуляция и рециркуляция); блокирование в депо и захват нуклида из критических органов; ускорение выведения нуклида.

В настоящем обзоре будут подробно рассмотрены комплексоны, которые правильнее было бы называть комплексонатами. В большинстве стран выпускаются только три соединения: кальций тринатриевая соль диэтиленetriаминопентауксусной кислоты (пентацин, Ca-DTPA, Ca-ДТПУ, кальций пентетат, пентамил, Ditrípentate, Calcium Chel 300), цинк тринатриевая соль диэтиленetriаминопентауксусной кислоты (цинкацин*, Zn-DTPA, Zn-ДТПУ) и кальций динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Ca-ЭДТУ, тетацин**). В обзоре будут подробно описаны первые два соединения, их строение, лекарственные формы, токсичность, фармакокинетика и способы применения.

Комплексоны впервые синтезированы Герольдом Шварценбахом (1904–1978), им же дано определение комплексонатов [1, 2]. Комплексоны — это органические полиаминополиуксусные кислоты, включающие иминодиацетатные группы, связанные с различными алифатическими или ароматическими радикалами. Комплексоны относят к хелатообразующим лигандам (хелантам), а их соединения с металлами называются комплексонатами (хелаты). Основным свойством комплексонатов является их способность образовывать с ионами металлов в водных растворах комплексонаты, устойчивость которых так высока, что соответствующий катион не обнаруживается при помощи обычных аналитических методик. В биологии комплексонаты часто неправильно называют комплексонами. В дальнейшем мы будем в некоторых случаях использовать неправильное, но устоявшееся название «комплексоны», подразумевая под этим термином как комплексоны, так и комплексонаты.

Строение комплексонатов

Комплексообразование основано на координации — явлении образования связей ионами металлов с атомами или группами атомов других химических соединений, причем число связей превышает формальную высшую валентность данного металла. При этом ион металла в комплексных соединениях является центральным атомом, который ведет себя как акцептор (рис. 1).

Устойчивость комплексного соединения связана с природой металла и лиганда. Для ионов металла способность вступать в комплексообразование связана, прежде всего, с зарядом и радиусом внешних элект-

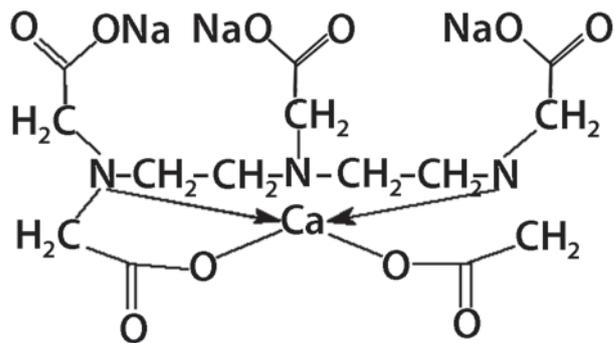
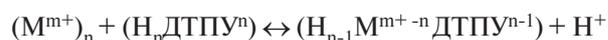


Рис. 1. Структурная формула пентацина

тронных оболочек. Устойчивый комплекс образуется при большем числе зарядов и небольшом радиусе катиона. В настоящее время выявлены устойчивые комплексы для щелочноземельных, редкоземельных, трансурановых, платиновых элементов, металлов переходного периода.

Равновесие реакций комплексообразования можно представить уравнением следующего вида: $K = [MA] / [M] \times [A]$, где K — константа устойчивости комплекса, $[MA]$ — концентрация комплекса, $[M]$ — концентрация радионуклида, $[A]$ — концентрация лиганда.

Применительно к пентацину, это положение можно иллюстрировать следующим уравнением:



где M — ион металла с зарядом m^+ , ДТПУ — диэтиленetriаминопентауксусная кислота.

Следует отметить, что в справочных таблицах, как правило, пренебрегая энтропией и энтальпией комплексообразования, указывают последнюю степень комплексообразования, которая при физиологических значениях параметров внутренней среды организма практически не может быть достигнута. Вместе с тем, промежуточные константы устойчивости вполне могут быть определены. В табл. 1 приведены последовательные константы ионизации (в отрицательных логарифмах) ДТПУ, а также рассчитанный по ним процент отдельных депротонированных форм при pH 7,4 (цитируется по [3]).

Как следует из приведенных расчетов, в физиологических условиях основной формой является H_2DTPU^{3-} , содержание которой составляет ~ 93 %. Полностью свободная форма составит соответственно 1/620, 1/105000, 1/3400, 1/16000 долю от взятого комплексона.

* — в Российской Федерации был разрешен к медицинскому применению с 2001 по 2006 г.

** — выпускается на Украине.

Таблица 1

Соотношение протонированных форм ДТПУ при pH 7,4 [4]

	ДТПУ	H ⁺ ДТПУ ⁻¹	H ₂ ⁺ ДТПУ ⁻²	H ₃ ⁺ ДТПУ ⁻³	H ₄ ⁺ ДТПУ ⁻⁴	H ₅ ⁺ ДТПУ ⁻⁵
pK _a	10,45	8,53	4,23	2,65	1,82	—
%	6×10 ⁻³	6,91	93,01	0,07	10 ⁻⁶	10 ⁻¹²

Показано, что комплексообразующей способностью обладают формы ДТПУ, H⁺ДТПУ⁻, H₂⁺ДТПУ²⁻ [4], однако со второй и третьей формами реакция протекает с более высокими энергетическими затратами и статистически менее вероятна.

Для более легкого представления этого явления можно сослаться на работу [5], в которой на основании K_{уст.} комплекса Ca — ЭДТУ (этилендиаминтетрауксусная кислота), равном 10^{10,7} при эквимолекулярных концентрациях комплексона, который и определяет выведение радионуклидов, и катиона металла, на 1 свободный катион Ca в растворе будет приходиться 50 миллионов неактивных молекул комплексоната Ca — ЭДТУ.

Кажется, что различия в этих приближениях весьма значительны, однако следует учитывать, что в первом случае pK_a составляет от 4 до 8,5, а во втором 10,7. Ясно, что результаты обоих исследований не противоречат друг другу.

В табл. 2 приведены логарифмы устойчивости некоторых комплексонатов ДТПУ и ЭДТА [6–12]. Устойчивость комплексов со многими катионами настолько значительна, что для этих ионов не получены более сильные комплексообразователи, чем полиаминополикарбоновые кислоты.

Как видно из табл. 2, комплексонаты, которые образуют ДТПУ, устойчивее, чем образованные ЭДТА, хотя исходные кальциевые соли практически равно устойчивы. Можно сделать вывод, что при прочих равных условиях пентацин будет выводить больше радионуклидов, чем тетацин.

Кроме того, следует, что цинкацин практически не будет выводить из организма такие важные биокаатионы, как марганец, никель и кобальт.

Рассмотренные выше закономерности относятся к «идеальным» условиям *in vitro*. В действительности же, с учетом особенностей функционирования живого организма, необходимо учитывать ряд факторов: константы устойчивости комплекса с радионуклидами; доза комплексоната (однократная или кумулированная); время применения (до, совместно, после инкорпорации, отсроченное применение); скорость и кратность введения; способ введения (внутривенно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно, ингаляторно, перорально); форма вводимого лиганда (комплекс, липосомы, пролонгированная лекформа); судьба лиганда в организме (величина всасывания в месте введения, скорость элиминации, степень биотрансформации, проницаемость клеточных мембран); химическая и физико-химическая форма металла (при инкорпорации, в депо, в крови, тканях, растворимая или нерастворимая соль); путь инкорпорации металла (ингаляционный, перкутанный, пероральный); клиренс крови (скорость перехода в ткани, характер связи с форменными элементами и биолигандами крови); судьба металла в организме; сила связи металла с биосубстратом (цитируется по [5]).

На практике основными характеристиками комплексоната являются эффект декорпорирования радионуклида, снижение его поражающего действия и степень токсичности самого комплексоната.

Токсичность комплексонатов

Острая токсическая доза Ca-ДТПУ (ЛД₅₀) при однократном внутривнутрибрюшинном введении у мышей равна 12,5 ммоль·кг⁻¹ [13, 14], у крыс — 6,8–12,2 ммоль·кг⁻¹ [15,16]. При интратрахеальном введении острая токсичность у крыс в 3 раза выше, чем

Таблица 2

Логарифм константы устойчивости комплексонатов с ДТПУ и ЭДТА [6–12]

	Ca ²⁺	Zn ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺	Mn ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cd ²⁺	Pb ²⁺
ДТПУ	10,89	18,6	9,67	8,63	15,6	19,3	20,2	19,3	18,9
ЭДТА	10,7	16,5	8,63	7,76	14,04	16,31	18,62	16,46	18,04

	Cu ²⁺	Hg ²⁺	UO ₂ ²⁺	PЗЭ	Pu ³⁺	Am ³⁺	Th ⁴⁺	U ⁴⁺	Pu ⁴⁺	Zr ⁴⁺
	21,5	26,7	10,3	19,1-23,5	21,2	21,3	26,64	28,76	29,49	33,96
	18,8	21,8	10,3	15,5-19,8	18,1	18,2	23,2	25,5	26,1	28,8

при внутрибрюшинном способе введения, а подкожное введение более опасно, чем внутрибрюшинное и внутривенное [17]. У собак LD_{50} в 2–3 раза ниже, чем у мышей [17].

В механизме острой токсичности при однократном введении определяющее значение имеют общие реакции (дегидратация и связанное с ней сгущение крови) [18]. При повторном или фракционированном введении Са-ДТПУ в различных дозах у грызунов и собак выявляется поражение почек, которое проявляется альбуминурией, нарушением фильтрационной и реабсорбционной функций, дегенеративными изменениями в канальцах и клубочках [18–21]. Токсичность Са-ДТПУ связывается также с её способностью интенсивно выводить эндогенные микроэлементы. Существенные изменения обнаружены со стороны пищеварительного тракта: анорексия, диарея, повреждение целостности слизистой, угнетение синтеза ДНК в криптах [19–22].

В отличие от подкожного введения, внутривенные инъекции Са-ДТПУ один раз в сутки в дозе $0,03 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$ (50–52 введения) не влияют на функцию желудочно-кишечного тракта и почек у собак [23]. У этих же животных отсутствуют изменения в составе периферической крови, в то время как у грызунов при введении им Са-ДТПУ в количестве $\geq 1 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ выявляются ретикулоцитопения, усиливающаяся при фракционировании дозы, угнетение системы свертывания крови, относительная лимфо- и эозинопения, угнетение синтеза ДНК в гемопоэтических клетках и включения ^{59}Fe в эритроциты [18].

Подтверждением важной роли цинка в наблюдаемых эффектах является значительно меньшая токсичность Zn-ДТПУ по сравнению с Са-ДТПУ. Так, LD_{50} Zn-ДТПУ в 2,5 раза больше, чем Са-ДТПУ; для достижения гибели 50 % животных при многократном введении равных суточных доз требуется в 30 раз большая суммарная доза Zn-ДТПУ [13]. В отличие от Са-ДТПУ цинковая соль хорошо переносится животными при фракционировании суточной дозы или непрерывном вливании, не увеличивает гибели облученных крыс, не оказывает влияния на состав периферической крови, синтез ДНК в гранулоцитах, криптах тонкого кишечника и клетках легких и на включение железа-59 в эритроциты. У грызунов применение Zn-ДТПУ в широком диапазоне доз ($0,06$ – $7,5 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$) во время беременности не влияет на мать и плод и лишь при многократном введении $11,5 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ выявляется её токсическое действие [15, 24, 25]. По влиянию на плод Zn-ДТПУ в 16–50 раз менее токсична, чем Са-ДТПУ, она оказывает значительно меньшее повреждающее действие на кишечник и почки [15, 21, 26, 27].

Проведены многоплановые исследования по различным тестам на 3 видах животных (мышь, крыса, собака) при различных путях (внутривенном, внутрибрюшинном, ингаляционном) и ритмах (однократно, тремя двухнедельными курсами, ежедневно в течение 15–60 дней) введения Zn-ДТПУ в дозах, равных 7–15 максимальным разовым дозам для человека (1,5 г). Их результаты свидетельствуют о малой токсичности и большой широте терапевтического индекса цинкацина. Цинковая соль ДТПУ, оказывая легкое седативное действие на ЦНС (крысы), не оказывает влияния на функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, ЖКТ, терморегуляцию, активность ферментов и белковую формулу сыворотки крови, хромосомный аппарат лейкоцитов периферической крови (собаки), а при длительном ингаляционном и внутрибрюшинном введении — на среднюю продолжительность жизни ПЖ (крысы).

При отсроченном применении пентацин и цинкацин одинаково эффективны [34, 35], что позволяет предположить, что в этом случае можно начинать лечение не пентацином, а цинкацином, например [36, 37].

Считается, что наиболее удобным способом введения комплексонов ДТПУ — это аэрозольный способ введения, при этом важно, чтобы размер частиц аэрозоля был достаточно малым, тогда препарат достигнет альвеол [38, 39].

Ряд важных закономерностей действия комплексонов ДТПА при ингаляционном введении ^{239}Pu установил Э.Р. Любчанский [40–43]. В результате профилактических ингаляций пентацина содержание ^{239}Pu в легких оказалось в 10 раз меньше, а в печени, скелете и почках в 5–16 раз меньше, чем у контрольных животных. Резкое снижение содержания ^{239}Pu при введении небольших количеств пентацина обусловлено перехватом его в легких, на альвеолярных поверхностях с образованием прочного комплекса с ^{239}Pu , который выводится через почки [43].

Как видно из табл. 1, протонированные формы комплексонов легко отбирают биометаллы из биосубстратов и, следовательно, более токсичны, поэтому при изготовлении лекарственной формы необходимо оставлять в ней избыточное количество ионов металла до $0,001 \text{ г/мл}$, что оговорено в фармакопейных статьях на препараты. Хотя легко получить субстанции в кристаллическом виде, однако этого не делают, т.к. полученный из субстанции раствор уже не будет содержать избытка ионов металла (более токсичен).

Фармакокинетика пентацина и цинкацина

Исследования, проведенные на крысах, собаках и людях с меченым по ^{14}C Са-ДТПА и Zn-ДТПА [44–46] позволили установить следующее: резорбция

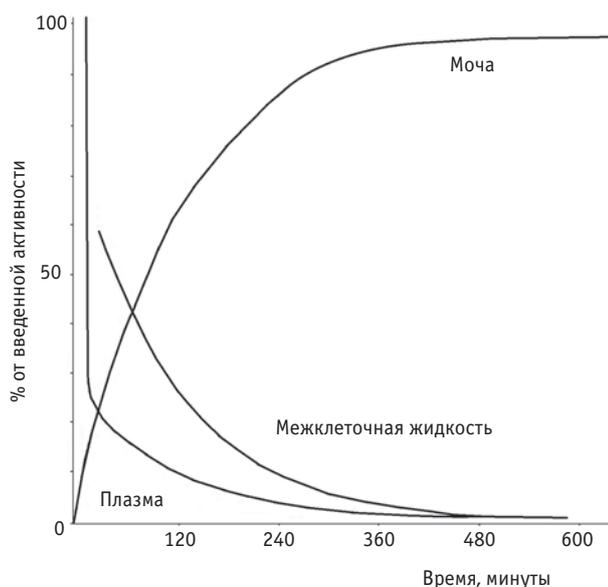


Рис. 2. Содержание ^{14}C -ДПТУ в организме и кумулятивное выведение после введения Ca -ДПТУ с учетом K_1 , K_2 и K_3 [46]

из кишечника составляет 0–5 %, через кожу пентацин не всасывается, введенный в кровь препарат выводится на 90 % за сутки через почки, $T_{1/2}$ выведения из организма крысы составляет 31–35 мин, однако малая доля препарата покидает кровь с $T_{1/2}$ около суток. В других исследованиях $T_{1/2}$ составил 17 мин, но для 1 % препарата выделяется другая экспонента с $T_{1/2} \geq 20$ ч [47–49]. У добровольцев, вдыхавших аэрозоли, в кровь поступает 19–26 % от введенного количества препарата, а $T_{1/2} = 75$ мин [60]. Молекула пентацина не разрушается в организме, на что указывают анализ крови, мочи, а также содержание $^{14}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе менее 0,1 %. У крыс и собак из носоглотки всасывается 13–30 %, из трахеобронхиальной области 33–48 %, из пульмональной — 100 % препарата [44].

В последнее время появились сообщения двух групп исследователей об эффективности выведения радионуклидов с помощью таблеток Ca - и Zn -ДТПА, содержащих наноразмерные препараты, которые по эффективности практически не отличаются от внутривенного лекарства [50–56].

Фармакокинетика пентацина и цинкацина при внутривенном способе введения практически не отличаются [57–59].

На рис. 2 представлено изменение содержания Ca -ДПТУ (в процентах от введенной активности) в плазме крови, межклеточной жидкости и моче во времени с использованием K_1 , K_2 и K_3 .

Клиническое применение пентацина и цинкацина

На основании данных по токсикологии, детоксикации, фармакокинетики и по применению пентацина для выведения инкорпорированных радионуклидов из организма человека были составлены инструкции по медицинскому применению пентацина. Инструкции по рассматриваемым препаратам в России и США практически совпадают и рекомендуют начинать лечение пентацином, а продолжать — цинкацином (до 2006 г., когда цинкацин был разрешен к медицинскому применению) [60–61], хотя и имеют определенные отличия. В частности, в России рекомендованная доза для них составляет 250 мг с возможностью ее увеличения до 1500 мг, а США разовая доза составляет 1000 мг.

Препарат вводят внутривенно медленно, интервал между каждым введением 1–2 дня, на курс лечения предусматривается 10–20 инъекций, или ингаляционно. Для выявления носительства трансурановых элементов и свинца препарат применяют 3 дня подряд в терапевтических дозах и исследуют на содержание радионуклидов или свинца в моче.

При поступлении в организм больших количеств радионуклида повторное введение препаратов рекомендуется проводить внутривенно капельно с физиологическим раствором. Длительность лечения определяется количеством поступивших радиоактивных элементов и варьирует от 7–10 дней до 1–2 мес. В случаях массивного поступления, создающего угрозу переоблучения органов в десятки раз, курсы лечения повторяют через 1–2 мес в течение года и более, при этом рекомендуется чередование внутривенного и ингаляционного путей введения. Длительность лечения определяется клиническими показаниями.

В случае ингаляционного поступления радионуклидов рекомендована ингаляция цинкацина или пентацина в первые сутки 2–3 раза. В последующем предполагается ингаляционное или внутривенное введение в ранее указанных дозах под контролем выведения радионуклида с мочой и каловыми массами. За время первой ингаляции должно быть обеспечено введение в органы дыхания 10–20 мл 5 % раствора. Для выявления носительства радиоактивных изотопов следует применять пентацин внутривенно (5 мл 5 % раствора) или ингаляционно (10 мл 5 % раствора).

В зарубежных публикациях приводятся терапевтические дозы для Ca -ДПТУ и Zn -ДПТУ при разных путях введения препарата для взрослых и детей. При внутривенном введении рекомендуется доза, равная 1 г в 5 мл раствора в течение 4–5 мин или инфузия препарата в 100–200 мл 5 % декстрозы в воде или растворе Рингера. Эта доза эквивалентна 30 мкмоль/кг. При ингаляционном поступлении радионуклидов

рекомендуется только ингаляция в течение первых 24 часов.

Фармакологические свойства цинкацина близки к свойствам пентацина. Цинкацин отличается менее выраженным побочным влиянием на обмен естественных микроэлементов в организме, в частности цинка, благодаря чему лучше переносится больными, особенно при длительных курсах лечения.

Комплексообразователи, увеличивающие естественную экскрецию радионуклидов, применяются для выявления носительства этих радионуклидов. В Южно-Уральском институте биофизики ФМБА РФ пентацин применяли и применяют для определения содержания ^{239}Pu в организме персонала ПО «Маяк». С этой целью обследовано 1179 работников плутониевого предприятия. Показано, что коэффициент ускорения выведения при внутривенном способе введения $0,25 \text{ г сут}^{-1}$ пентацина в течение 3 дней возрастает и составляет 54,4; 64,2 и 67,3 в первый, второй и третий дни соответственно [35].

В регистре США зарегистрированы 286 больных, у которых изучено выделение трансурановых элементов с мочой [36].

В литературе имеются указания о применении Zn-ДПТУ у людей с целью ускорения выведения из организма ^{239}Pu и ^{241}Am [62–64]. При внутривенном введении 1 г Zn-ДПТУ через 2 ч или 6 сут после вдыхания нитрата ^{239}Pu экскреция ^{239}Pu с мочой возросла в 50 и 35 раз соответственно. У двух пострадавших, которым через 6 сут внутривенно вводили 1 г Ca-ДПТУ, коэффициенты усиления экскреции составляли 19 и 65. Авторы отмечают близкую эффективность двух солей ДПТУ не только в ранние, но и в поздние сроки их применения [62, 63].

Zn-ДПТУ применяли у человека, пострадавшего в результате поступления в организм ~ 37 МБк азотнокислого ^{241}Am в Хэнфорде в 1976 году [64]. Интенсивная ДПТУ-терапия в течение 5 лет, включавшая внутривенное введение Ca-ДПТУ по 1–2 г в сут (0–5, 16–25 сут) и Zn-ДПТУ по 2–3 г в сут (6–15 сут), 1 г в сут (26–332 сут), 2–3 г в неделю (333–849 сут) и далее по 1–2 г в месяц, предупредила отложение в органах 99 % америция, поступившего в кровь. За первые 2 месяца лечения с мочой выведено 31 МБк, за первый год — 33,1 МБк, а всего за время лечения — 33,2 МБк ^{241}Am . За это время пострадавшему было введено 584 г Ca-ДПТУ и Zn-ДПТУ, из которых более 500 г цинкацина.

Показано, что пролонгированное введение цинкацина оказалось эффективнее, чем однократное. Длительное, в течение 5 лет, применение Zn-ДПТУ в количестве 580 г не вызывало видимых токсических эффектов в течение указанного срока [65].

Во Франции около 600 рабочих после инкорпорации трансурановых нуклидов (ТУН) получали Zn-ДПТУ однократно, а 200 человек многократно по 120 г в течение 4,5 лет. При этом выведение меди и цинка из организма было незначительным [66]. Для экстренной медицинской помощи при аварийном поступлении ТУН у человека использовали ингаляцию пентацина в дозе 500 мг, что привело к поступлению в трахеобронхиальную область 130 мг комплексона. Это количество пентацина является эффективным для выведения ТУН из организма человека.

Данные клинических исследований подтверждают доказанные в эксперименте безопасность и декорпорационную эффективность цинкацина и свидетельствуют о целесообразности проведения клинических исследований препарата для ингаляционного применения в качестве средства выведения ТУН из организма.

В 2004 г. в США Ca- и Zn-ДТРА признаны орфанными препаратами и без дополнительных клинических исследований FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов) утвердило новые инструкции по медицинскому применению этих препаратов [57–59]. В 2007 г. президент США подписал директивы национальной безопасности HSPD-18 «Медицинское противодействие оружию массового поражения» [67] и HSPD-21 «Здоровье населения и медицинская готовность» [68], в соответствии с которыми строится государственная система по ликвидации последствий массовых радиационных поражений, радиационных аварий и радиационного терроризма, которая, в частности, предусматривает закладку в госрезерв Ca- и Zn-ДТРА, закупаемых в ФРГ.

В Российской Федерации в 2006 г. в соответствии с законодательством было прекращено производство цинкацина и запрещено его медицинское применение. Попытки разрешения клинических исследований цинкацина пока успехом не увенчались, хотя в период, когда цинкацин был разрешен, была проведена клиническая оценка переносимости и эффективности препарата на 16 пациентах [34].

Цинкацин вводился внутривенно медленно в виде 5 % раствора в объеме 5 мл ежедневно в течение 3 дней. Проведенное наблюдение показало, что общее состояние пациентов оставалось удовлетворительным, жалоб на ухудшение самочувствия не было. Отклонений показателей пульса и АД от нормальных величин не наблюдалось. Исследования биохимических показателей, коагулограммы, функции внешнего дыхания, кислотно-щелочного баланса и газов крови, анализы крови, выполненные в динамике, не показали существенных изменений по сравнению с

исходными величинами. Патологических примесей в анализах мочи также не было выявлено.

У восьми пациентов, которые ранее работали с плутонием и америцием, после введения цинкацина в моче и кале обнаружены эти элементы, хотя ранее их обнаружить не удавалось. Суммарная активность плутония и америция, выделенная с мочой за 3 сут лечения, у данной группы больных находилась в пределах 2,7–9,5 Бк.

В работе сделано заключение о том, что при внутривенном введении 5 % раствора цинкацина по 5 мл в течение 3 дней подряд пациентам, имевшим профессиональный контакт с плутонием и америцием, переносимость препарата удовлетворительная. Не выявлено снижения уровня железа и кальция в крови. Показано, что при уровнях инкорпорации ^{241}Am , превышающих допустимое содержание, отмечаются наибольшие уровни экскреции суммарной α -активности плутония и америция после введения цинкацина.

Выводы

1. Из комплексообразователей, используемых с целью профилактики и лечения поражений радиоактивными веществами, в развитых странах мира (США, ЕС, Япония, Китай) к медицинскому применению разрешены Са- и Zn-ДТРА в виде ингаляций и инъекционных растворов. В России производится и разрешен к применению только пентацин.
2. Сравнительная характеристика свойств пентацина и цинкацина свидетельствует о принципиальной однотипности их биологического действия. Вместе с тем, цинкацин характеризуется менее выраженной токсичностью и избирательностью действия в отношении радионуклидов.
3. Учитывая совокупность особенностей биологического действия пентацина и цинкацина в схемах профилактики и лечения поражений, целесообразно применять сначала пентацин, затем цинкацин, что повышает эффективность и снижает негативные проявления от длительного применения препарата пентацин в режиме монотерапии.
4. Цинкацином пролечены сотни пострадавших, показана его эффективность, безопасность и меньшая токсичность, но в России он не разрешен к медицинскому применению. Необходимо приложить максимальные усилия для исправления такого положения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Schwarzenbach G., Kampitsch T., Steiner R., Komplexe I.* Über die Salzbildung der Nitrilotriessigsäure. // *Helv. Chim. Acta*, 1945, **28**, No. 1, P. 828–840.

2. *Schwarzenbach G., Kampitsch T., Steiner R.* Komplexe II. Das Komplexbildungsvermögen von Iminodisessigsäure, Methyliminodisessigsäure, Aminomalonsäure und Aminomalonsäure-diessigsäure. // *Helv. Chim. Acta*, 1945, **28**, No. 1, P. 1133–1143.
3. *Семенов Д.И., Трегубенко И.П.* Комплексоны в биологии и медицине. — Свердловск: УНЦ АН СССР, 1984, 289 с.
4. Комплексометрия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. — М.: Госхимиздат, 1958, 246 с.
5. *Семенов Д.И.* Комплексоны в биологии и медицине. // *Природа*, 1959, № 8, С. 25–32.
6. *Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Колпакова И.Д.* Комплексоны. — М.: Химия, 1970, 416 с.
7. *Тихонова Л.И.* Комплексообразование циркония с некоторыми полиаминополиуксусными кислотами. // *Ж. неорг. хим.*, 1967, **12**, № 4, С. 939–943.
8. *Разбитная Л.М.* Исследования комплексообразования церия, иттрия и уранила с полиаминополиуксусными кислотами. Автореферат дис. канд. хим. наук. — М.: 1964, 22 с.
9. *Москвин А.И.* Исследования комплексообразования Pu^{3+} , Am^{3+} , Cm^{3+} с нитрилотриуксусной и диэтилентриаминпентауксусной кислотами. // *Радиоохимия*, 1971, **13**, № 4, С. 575–581.
10. *Пискунов Е.М., Рыков А.Г.* Исследования комплексообразования с ДТРА. Торий (IV). // *Радиоохимия*, 1972, **14**, № 2, С. 260–264.
11. *Пискунов Е.М., Рыков А.Г.* Исследования комплексообразования с ДТРА. Уран (IV). // *Радиоохимия*, 1972, **14**, № 2, С. 265–268.
12. *Пискунов Е.М., Рыков А.Г.* Исследования комплексообразования с ДТРА. Плутоний (IV). // *Радиоохимия*, 1972, **14**, № 2, С. 332–334.
13. *Catsch A.* Experimenteller Beitrage zur Frage der Bleidelkorporation durch Chelatbildner. // *Arzneim.-Forsch.*, 1967, **17**, S. 493–495.
14. *Chiadot P., Lafuma J.* Toxicité aiguë des chélatants thérapeutiques utilisables dans l'industrie nucléaire. // *Rev. d'hygiene Med. Soc.*, 1962, **10**, P. 391–401.
15. *Planas-Bohne F., Ebel H.* Dependence of ДТРА-toxicity on the treatment schedule. // *Health Phys.*, 1975, **29**, No. 1, P. 103–106.
16. *Health physics in the People's Republic of China.* // *Health Phys.*, 1981, **41**, No. 3, P. 585–588.
17. *Volf V.* Treatment of incorporated transuranum element. // *Techn. Rep. Series No. 184.* Vienna, IAEA, 1978, 168 pp.
18. *Seidel A.* Metabolismus und Toxizität Therapeutischer Chelatbildner. // *Strahlentherapie.* 1970, **139**, No. 7, S. 603–610.
19. *Doolan P.D., Schwartz S.L., Hayes I.R. et al.* An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate

- and diethylenetriaminetetraacetate in the rat. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1967, **10**, No. 3, P. 481–500.
20. *Srot Z., Zyllicz E., Zablota R. et al.* Badania porownawcze toksycznosci I efektywnosci chelatow kwasu dwuetylenotrojaminopeciooctawego: Na_3CaDTPA , Na_3ZnDTPA i Na_3MnDTPA stosowanych do usuwania ^{46}Sc , ^{65}Zn i ^{144}Ce z organizmu szczura. // *Nucloonia*, 1974, **19**, No. 10, P. 917–931.
 21. *Taylor G.N., Williams J.L., Roberts H. et al.* Increased toxicity of Na_3CaDTPA when given by protracted administration. // *Health Phys.*, 1974, **27**, No. 3, P. 285–288.
 22. *Ebel H.* Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. // *Strahlentherapie*. 1975. **149**, No. 4, S. 450–456.
 23. *Taylor G.N., Mays Ch.W.* Fetal injury induced by CaDTPA in dogs. // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 6, P. 858–860.
 24. *Brummett E.S., Mays Ch.W.* Teratological studies of ZnDTPA in mice. // *Health Phys.*, 1977, **33**, No. 6, P. 624–626.
 25. *Calder S.E., Mays Ch.W., Taylor G.N., Brammer Th.* Zn-DTPA safety in the mouse fetus. // *Health Phys.*, 1979, **36**, No. 4, P. 524–526.
 26. *Mays Ch.W., Taylor G.N., Fischer D.R.* Estimated toxicity of Ca-DTPA to the human fetus. // *Health Phys.*, 1976, **30**, No. 2, P. 247–249.
 27. *Reuters T.* Pentetate calcium Trisodium. // *Micromedex, Poisindex, Management*, 2011, 21 pp.
 28. *Seidel A., Volf V.* Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA . // *Health Phys.*, 1972, **22**, No. 6, P. 779–783.
 29. *Taylor G.N., Lloyd R.D., Boseman J.J. et al.* Removal of plutonium from beagles using Ca-DTPA and Zn-DTPA : Effects of initial DTPA injection. // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 2, P. 201–210.
 30. *Carbaugh E.H., Lynch T.P., Cannon C.N. et al.* Case study: three acute ^{241}Am inhalations with DTPA therapy. // *Health Phys.*, 2010, **99**, No. 4, P. 539–546.
 31. *Akashi M., Tanosaki S., Kuroiwa N. et al.* Effects of a chelating agent DTPA on excretion of heavy metal ions in healthy volunteers. // In: “IRPA 10, 10th Internat. Congress of the internat. Radiation Protection”. P-3a-194. 2000. Hiroshima.
 32. *Catsch A.* Removal of transuranic elements by chelating agents. Facts, open questions and prospects. // In: “Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides”. Vienna. IAEA, 1976, P. 295–305.
 33. *Lineoln T.A.* The use of DTPA and induced sputum as diagnostic techniques after internal contamination. // In: “Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides”. Vienna. IAEA, 1976, P. 203–208.
 34. *Гастева Г.Н., Краснюк В.И., Бадьин В.И. и соавт.* Клиническая оценка переносимости и эффективности препарата «цинкацин» при инкорпорации плутония и америция в организм человека. // *Медицина труда и пром. экология*, 2005, № 3, С. 42–45.
 35. *Щадилов А.Е., Хохряков В.Ф., Кудрявцева Т.И. и соавт.* Влияние пентамина на уровень экскреции плутония из организма человека. // *Бюлл. сибир. мед.*, 2005, № 2, 128–132.
 36. *Grappin L., Berard Ph., Menetrier F. et al.* Exposure to actinides: report on Ca-DTPA injections in CEA-AREVA centres. // *Radioprotection*, 2007, **42**, No. 2, P. 163–196.
 37. *Ohlenschlager L.* Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. // *Health Phys.*, 1976, **30**, No. 2, P. 249–250.
 38. *Ohlenschlager L., Schieferdecker H., Smidt-Martin W.* Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body. // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 5, P. 694–699.
 39. *Robinson B., Heid K.R., Aldridge T.H., Glenn R.D.* 1976 Hanford Americium Exposure Incident: organ burden and radiation dose estimates. // *Health Phys.*, 1983, **45**, No. 4, P. 911–921.
 40. *Любчанский Э.П.* Применение Na_3Ca ДТПА (пентамина) для удаления Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 1965, **10**, № 1, С. 45–49.
 41. *Любчанский Э.П.* Применение Na_3Ca ДТПА (пентамина) для выведения Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении. // В кн.: «Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов». – М., Атомиздат, 1966, С. 471–476.
 42. *Любчанский Э.П., Кошурникова Н.А.* Профилактическое применение аэрозолей ДТПА у крыс при хронической ингаляции Pu^{239} . // *Мед. радиол.*, 1968, **13**, № 10, С. 46–51.
 43. *Кошурникова Н.А., Любчанский Э.П.* Влияние профилактического вдыхания пентамина на отдаленные последствия ингаляции Pu^{239} . // *Мед. радиол.*, 1969, **14**, № 9, С. 29–34.
 44. *Dudley R.E., Muggenburg B.A., Cuddihy R.G. et al.* Nasal absorption of DTPA in rats. // *Health Phys.*, 1980, **38**, No. 5, P. 763–768.
 45. *Dudley R.E., Muggenburg B.A., Cuddihy R.G. et al.* Absorption of DTPA from the respiratory tracts of beagle dogs. // *LF-60 (12-78)*, 1978, P. 195–199. (ЦНИИ Атоминформ № 517331).
 46. *Stather J.W., Smith H., Bailey M.R. et al.* The retention of $^{14}\text{C-DTPA}$ in human volunteers after inhalation or intravenous injection. // *Health Phys.*, 1983, **44**, No. 1, P. 45–52.
 47. *Aronson A.L., Hammond P.B.* Effect of two chelating agents on the distribution and excretion of lead. // *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1964, **146**, P. 241–251.

48. *Bohne F., Harmuth-Hoene A.E., Kürzinger K. et al.* Metabolism und Toxizität therapeutischer Chelatbildner XII. // *Strahlentherapie*, 1968, **136**, No. 5, S. 609–616.
49. *Bohne F., Harmuth-Hoene A.E., Weber K.M.* Vergleichende Untersuchungen Über die Wirksamkeit von Chelatbildnern bei der Experimentellen Eisenpeicherkrankheit der Ratte. // *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path.*, 1967, **257**, S. 409–419.
50. Patent USA № 7914767. Oral DTPA for radionuclide chelation. 2011.
51. *Reddy J.D., Cobb R.R., Dungan N.W. et al.* Preclinical toxicology, pharmacology, and efficacy of a novel orally administered diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) formulation. // *Drug Dev. Res.*, 2012, **73**, No. 5 P. 232–242.
52. *Hanker G.N., Weber W., Doyle-Eisele M. et al.* Efficacy of a novel orally administered formulation DTPA tablets for decorporating an intravenously injected radionuclide: a comparison with intravenously administered licensed DTPA. // *Drug Dev. Res.*, 2012, **73**, No. 5, P. 290–298.
53. Patent USA US RE № 42748 E. Oral DTPA for radionuclide chelation. 2011.
54. *Shankar G., Weber W., Doyle-Eisele M. et al.* Improved decorporation of the actinide radioelement Am-241 with a novel orally available formulation of DTPA – efficacy and pharmacokinetic studies. // In: ICRR2011, 14th International Congress of Radiation Research. POS23-65. 2011. Warszawa.
55. *Shankar G.N., Weber W., Doyle-Eisele M. et al.* Efficacy of novel orally administered formulation of DTPA tablets for decorporating an intravenously injected radionuclide: a comparison with intravenously administered licensed DTPA. // *Drug Dev. Res.*, 2012, **73**, No. 5, P. 290–298.
56. *Shankar G.N., Potharaju S., Green C.N.* Evaluating the toxicity of novel Zn-DTPA tablet formulation in dogs and rats. // *Drug Dev. Res.*, 2014, **75**, No. 1, P. 37–46.
57. Pentetate calcium trisodium injection. Instruction for use. // www.fda.gov/downloads/drugs/emergencypreparedness/bioterrorismanddrugpreparedness/USM131638.pdf. 2004.
58. Pentetate zinc trisodium injection. Instruction for use. // www.fda.gov/downloads/drugs/emergencypreparedness/bioterrorismanddrugpreparedness/USM131639.pdf. 2004.
59. Calcium DTPA and Zinc DTPA drug products – submitting a new drug application. // U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. August 2004. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
60. Decorporation of radionuclides from the human body. Eds. *Henge-Napoli M.N., Stradling G.N., Taylor D.M.* // *Radiat. Prot. Dosim.*, Special issue, 2000, **87**, No. 1. EUR Report 19330.
61. Guidebook for the treatment of accidental internal radionuclide contamination of workers. Eds. *Gerber G.B., Thomas R.S.* // *Radiat. Prot. Dosim.*, 1992, **41**, No. 1, 49 pp.
62. *Ohlenschlager L.* Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. // *Health Phys.*, 1976, **30**, No. 2, P. 249–250.
63. *Ohlenschlager L., Schieferdecker H., Smidt-Martin W.* Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 5, P. 694–699.
64. *Robinson B., Heid K.R., Aldridge T.H., Glenn R.D.* 1976 Hanford Americium Exposure Incident: organ burden and radiation dose estimates. // *Health Phys.*, 1983, **45**, No. 4, P. 911–921.
65. *Breitenstein B.D., Palmer H.E.* Lifetime follow-up of the 1976 americium accident victim. // *Radiat. Prot. Dosim.*, 1989, **26**, No. 1–4, P. 317–322.
66. *Girand J.-M.* Bilan de l'utilisation du DTPA au CEA et à la COGEMA. Electricite de France – Service de Radioprotection, Document No. 17, March 2001? 5 pp.
67. Homeland security presidentialdirective. HSPD-18 // <http://www.fas.org/irp/offdocs/hspd-18.html>. 2007.
68. Homeland security presidentialdirective. HSPD-21 // <http://www.fas.org/irp/offdocs/hspd-21.html>. 2007

Поступила: 17.11.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

Л.Я. Клеппер

**ФОРМИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ДОЗОВОГО ПОЛЯ
ПРИ ВНУТРИТКАНЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ КАК ЗАДАЧА
ПОКРЫТИЯ МИШЕНИ КРУГАМИ ОДИНАКОВОГО РАДИУСА**

L. Ya. Klepper

**Formation Optimum Doses Fields in Interstitial Radiotherapy
as the Problem of the Covering of the Target by Circles of Identical Radius**

РЕФЕРАТ

Цель работы — описание задачи оптимального размещения источников в мишени при внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей методами «Парижской сетки» и оптимального размещения источников, которые сводятся к задачам оптимального покрытия мишени одинаковыми кругами минимального радиуса. Прослежена связь между обоими методами. Показано, что частные решения задачи оптимизации могут быть эквивалентны методам «Парижской сетки». Приводятся примеры решения задач и анализ полученных решений.

Ключевые слова: *внутритканевая лучевая терапия, оптимальное распределение интрастатов*

ABSTRACT

The purpose of work consists in description of the problem of optimum sources accommodation in a target at interstitial radiotherapy of malignant tumor by methods of the «Parisian grid» and methods of optimum sources accommodation which are reduced to problems of an optimum covering of a target by identical circles of the minimal radius. Connection between two methods is tracked. It is shown, that particular decisions can be equivalent to the «Parisian grid» method. Examples of the problem decision and the analysis of the decisions received are presented.

Key words: *interstitial radiotherapy, optimum distribution of intrastats*

Введение

Различные клинические и физические аспекты планирования внутритканевой лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей достаточно полно рассмотрены в монографиях Павлова А.С. [1], Иванова В.И. [2], и др. К распределению доз во внутритканевой ЛТ предъявляются следующие основные требования. Дозовое поле в мишени должно быть максимально однородным. Это необходимо для того, чтобы исключить рецидивы опухолевого заболевания в точках минимума дозового поля, а в точках максимума — возникновения лучевых некрозов. При внутритканевой ЛТ дозовые поля в мишенях неоднородны по определению, т.к. источники излучения размещаются непосредственно в очаге опухолевого заболевания. Поэтому при планировании внутритканевой ЛТ речь может идти только о стремлении максимизировать показатель однородности терапевтического дозового поля (критерий оптимальности), т.е. отношение минимальной дозы в мишени к максимальной дозе [3].

Терапевтическое дозовое поле должно иметь определенную конфигурацию. Заданная граничная изодоза должна повторять конфигурацию мишени и примыкать к ней как можно ближе с внешней сто-

роны. Выполнение этого условия позволяет свести к минимуму лучевые нагрузки на нормальные органы и ткани, находящиеся в непосредственной близости от очага опухолевого заболевания.

Опыт планирования внутритканевой ЛТ с помощью линейных источников показал, что наиболее рациональным является их параллельное размещение, перпендикулярное к центральной плоскости сечения объема мишени. Оно позволяет упростить хирургическую процедуру ввода системы источников в объем мишени и сводит задачу формирования терапевтического дозового поля в объеме мишени к формированию дозового поля в центральной плоскости ее сечения. Настоящая статья является продолжением наших работ по формированию оптимальных дозовых полей во внутритканевой ЛТ, начатых еще в 1983 г. [3–11].

Цель настоящей работы заключалась в описании двух задач оптимального размещения источников при внутритканевой ЛТ злокачественных опухолей, зависящих от свойств их дозовых функций. Первая задача (задача 1) предназначена для дозовой функции, которая относительно «медленно» спадает с расстоянием от источника. Вторая (задача 2) — для дозовой функции, которая относительно «быстро» спадает с рас-

стоянием от источника или ограничена (определена только в некотором интервале). Вне этого интервала значение дозовой функции можно считать равной нулю. Впервые будет показано, что решение задачи 2 оптимального размещения источников сводится к задаче покрытия плоской мишени одинаковыми кругами минимального радиуса. Число кругов покрытия равно числу источников. Интересно, что частными решениями подобной задачи являются схемы размещения источников в узлах прямоугольной или косоугольной «Парижской сетки».

Материал и методы

Метод «Парижской сетки» размещения источников

Этот метод в настоящее время является одним из наиболее распространенных в планировании внутритканевой ЛТ [12, 13]. Он предлагает размещать источники в узлах правильной сетки, ячейками которой являются равносторонние треугольники (косоугольная сетка) или квадраты (прямоугольная сетка). Опыт применения «Парижской сетки» показал, что такое размещение источников является достаточно удобным, но отнюдь не наилучшим. Для использования метода «Парижской сетки» на практике медицинскому физики и лучевому терапевту необходимо вручную решать следующие непростые задачи: выбрать тип сетки, определить ориентацию наложения сетки на мишень, разместить в узлах сетки источники, определить референсную дозу, которую предлагается определять как 85 % от базовой дозы. Базовая доза — это осредненное значение суммы доз в центрах активных ячеек сети.

Следует отметить, что метод «Парижской сетки» безусловно внес большой вклад в проблему рационального размещения ИИ при внутритканевой ЛТ с помощью системы параллельных линейных источников, радиоактивных гранул и т.д. Он облегчил труд лучевых терапевтов, предложив им готовую и упорядоченную схему размещения источников, которую достаточно просто реализовать на практике. Анализ показал, что метод «Парижской сетки» приводит к приемлемому распределению доз в мишени, с прогнозируемыми локальными минимумами и максимумами дозового поля. В этом заключается одно из его главных преимуществ. В то же время, практическая реализация метода «Парижской сетки» порождает проблемы, которые необходимо решать лучевому терапевту и медицинскому физики. Главные из них — это выбор типа сети, размеров ее ячейки, ориентации сети при наложении ее на мишень. Особую трудность представляет задача размещения источников в приграничной зоне мишени.

В [12, 13] мы показали, что размещение источников с помощью «Парижской сетки» отнюдь не является наилучшим (оптимальным). Очевидно, что при таком размещении ИИ минимальные значения дозы в центральных ячейках сети могут оказаться намного выше, чем на периферии. Выраженность этого эффекта зависит от свойств дозовой функции источника. Предлагаемые в настоящей статье оптимальные методы распределения источников в мишени являются более эффективными, более целенаправленными. Мы покажем, что только в некоторых случаях размещение источников с помощью «Парижской сетки» могут оказаться близкими к частным решениями задачи 2 оптимального размещения источников.

Определение оптимального распределения источников при внутритканевой ЛТ в результате решения экстремальной задачи (задача 1)

Для оценки дозовых полей в брахитерапии (в онкогинекологии и внутритканевой ЛТ) в 1983 г. мы предложили в качестве критерия оптимальности (однородности) дозового поля использовать показатель $\Psi(X)$, равный отношению глобального минимума дозового поля в мишени G к его глобальному максимуму [3–7]:

$$\Psi(X) = \frac{\min_{y \in G} D(X, y)}{\max_{y \in G} D(X, y)}, \quad (1)$$

$$X \in W, \quad (2)$$

где $X = (x^1, \dots, x^N)$ — вектор, который описывает пространственное распределение N источников; $D(X, y)$ — суммарная дозы в точке y при единичной длительности экспозиции источников,

$$D(X, y) = \sum_{i=1}^N d(x^i, y), \quad x^i \in G, \quad i = 1, \dots, N, \quad (3)$$

$d(x^i, y)$ — доза в точке $y \in G$, образованная i -ым источником, $i = 1, \dots, N$; W — множество допустимых планов облучения X (целесообразных с точки зрения лучевого терапевта и медицинского физика).

Если источники распределены непосредственно в мишени (как это происходит при внутритканевой ЛТ), тогда в качестве критерия качества дозового поля следует рассматривать значение его глобального минимума $\Omega(X)$ в мишени [3–11].

$$\Omega(X) = \min_{y \in G} D(X, y). \quad (4)$$

Связано это с тем, что максимумы дозового поля при внутритканевой ЛТ находятся в точках, примыкающих к источникам, и практически их значения мало отличаются друг от друга. Математическая запись экстремальной задачи оптимального размещения ис-

точников при внутритканевой ЛТ (задача 1) принимает следующий вид [3]:

$$\Omega(X) \rightarrow \max_{X \in W} \quad (5)$$

$$X = (x^1, \dots, x^n) \in W, x^i \in G, i = 1, \dots, n, \quad (6)$$

$$D(X, y) = \sum_{i=1}^n d(x^i, y). \quad (7)$$

Решения задачи 1, т.е. (5)–(7), могут быть использованы для формирования оптимальных дозовых полей в объемных мишенях и в плоских односвязных областях-мишенях (центральных плоскостях сечения опухолей) с помощью совокупности параллельных линейных источников, перпендикулярных к мишени. Такая задача оптимального распределения источников в объеме мишени сводится к формированию дозового поля в плоской области-мишени с помощью виртуальных точечных источников (точки пересечения линейных источников с мишенью). Дозовая функция такого точечного источника есть дозовая функция линейного источника. Ясно, что решения задачи (5)–(7) могут быть также использованы для определения оптимального плана размещения радиоактивных гранул и т.д. Для численного решения задачи (5)–(7) был разработан итеративный алгоритм [3], который в настоящее время используется в программном комплексе «КОНТАКТ», предназначенном для планирования брахитерапии злокачественных опухолей.

Результаты и обсуждение

Оптимальное размещение источников в мишени как задача ее покрытия одинаковыми кругами минимального радиуса (задача 2)

Покажем, что для дозовой функции источника, которая относительно быстро спадает с расстоянием до него или определена только в некотором ограниченном интервале, задача оптимального размещения источников может быть сведена к задаче покрытия плоской мишени одинаковыми кругами минимального радиуса, в центрах которых расположены источники. Любопытно, что частными решениями подобной задачи являются размещения источников в узлах прямоугольной или косоугольной «Парижской сетки».

Будем рассматривать источники, изолинии которых в плоскости мишени имеют вид концентрических окружностей, в центре которых находятся источники. Будем предполагать, что дозовая функция источника обладает следующим свойством. Она убывает с ростом расстояния до источника так, что на расстоянии R_0 от него доза будет равна D_0 , а для $R > R_0$ дозу можно считать малой величиной и положить ее рав-

ной нулю. Таким образом, будем считать, что дозовая функция источника определена в интервале $(0, R_0)$ и изоуровни источника являются концентрическими окружностями. Покажем, что в этом случае задача оптимального размещения N источников в мишени G превращается в задачу покрытия G одинаковыми N кругами минимального радиуса R так, чтобы любая точка $y \in G$ была бы покрыта, по крайней мере, одним кругом и чтобы доза в любой точке $y \in G$ была бы больше или равна D_0 .

Эффективность F покрытия плоской области кругами одинакового радиуса R предлагается определять как отношение суммы площадей кругов $N \times S(R)$ к площади покрываемой области $S(G)$ [14]:

$$F = N \times S(R) / S(G). \quad (8)$$

Очевидно, что эффективному (оптимальному) покрытию будет соответствовать минимальное значение F , т.е. минимальная площадь пересечения кругов (минимальная площадь «горячих» зон), и минимальная площадь кругов, выходящих за пределы области G (минимальные площади облучения нормальных тканей).

Теоретический анализ показывает, что эффективность покрытия произвольной области кругами одинакового радиуса не может быть меньше 1,209 [14]. Действительно, правильный многоугольник, вписанный в круг, которым можно плотно, без зазоров, покрыть бесконечную плоскость — это правильный шестиугольник, а отношение площади круга к площади правильного шестиугольника равно 1,209 [14]. Этот результат может быть использован для приближенного определения числа однотипных источников, которые необходимо распределить в области G для образования требуемого дозового поля. Если радиус действия одного источника излучения есть R_0 , а площадь области G есть $S(G)$, тогда необходимое число источников N будет удовлетворять неравенству:

$$N > 1,209 \times S(G) / (\pi R_0^2). \quad (9)$$

Как показал опыт, применительно к внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей, эффективность покрытия мишени одинаковыми кругами минимального радиуса удобно оценивать не по формуле (8), а как отношение площади мишени к сумме площадей кругов покрытия, т.е.:

$$F = S(G) / [N \times S(R)].$$

Тогда максимальная эффективность покрытия не будет превышать величины

$$F \leq 1/1,209 = 0,827. \quad (10)$$

Покажем, что при сделанных выше предположениях задача оптимального распределения N ис-

точников в мишени G может быть сведена к задаче ее покрытия N одинаковыми кругами минимального радиуса. Разделим непрерывное множество точек мишени G , в котором формируется терапевтическое дозовое поле, на N подмножеств (многоугольников Вороного [3,14]) по следующему правилу:

$$G_i(y) = \{y: |x^i - y| \leq |x^j - y|, y \in G, j = 1, \dots, N; j \neq i; y = (y_1, y_2)\} \quad (11)$$

где $X = (x^1, \dots, x^N)$ — вектор, описывающий положение N источников в мишени G , $y \in G$ — точка мишени (пример такого разбиения треугольника на три многоугольника Вороного для трех источников приводится в [3]). Очевидно следующее утверждение. Если множество G выпукло, замкнуто и ограничено, то и подмножества $G_i(y)$, на которые разбивается G по правилу (11), будут выпуклы, замкнуты и ограничены. Назовем распределение N источников в G оптимальным, если оно удовлетворяет следующему критерию оптимальности:

$$R_{opt} = \max_{y \in G_i(x)} |x^i - y| = \max_{y \in G_j(x)} |x^j - y|. \quad (12)$$

Условие (12) означает, что если источники распределены в мишени G оптимальным образом, тогда разбиение множества G по правилу (11) на N подмножеств G_i , $i = 1, \dots, N$, происходит таким образом, что максимальное расстояние R_{opt} от любого i -го источника, $i = 1, \dots, N$, до наиболее удаленной от него точки (в принадлежащем ему подмножестве G_i , многоугольнике Вороного), равны между собой (условие (12)) [3]. А это, в свою очередь, означает, что для каждого подмножества G_i , R_{opt} будет минимальным радиусом описанной вокруг него окружности. Распределение заданного числа источников, удовлетворяющее критерию оптимальности (12), будем называть оптимальным распределением источников или оптимальным покрытием мишени G кругами минимального радиуса.

Задача оптимального размещения N источников в мишени сводится к поиску такого их распределения, при котором радиусы всех N описанных окружностей для подмножеств G (многоугольников Вороного) были бы минимальны и равны между собой. Соответствующая экстремальная задача 2 имеет следующий вид:

$$\min_{x \in G^n} \left\{ \max_{y \in G^1(x)} |x^1 - y|, \dots, \max_{y \in G^N(x)} |x^N - y| \right\}, \quad (13)$$

при условии:

$$X = (x^1, \dots, x^N), x^i \in G, i = 1, \dots, N, \quad (14)$$

$$y = (y_1, y_2) \in G. \quad (15)$$

Для численного решения задачи 2 нами был разработан итерационный алгоритм. На его основе был создан программный модуль, который использовался в настоящей работе для проведения численных расчетов.

Методы «Парижской сетки» — частные решения Задачи 2

На рис. 1 приводится решение задачи 2 для мишени в форме квадрата со стороной 4 см для $N = 12$ источников. Соответствующий радиус круга покрытия оказался равным: 0,81 см ($N = 12$). Анализ полученного оптимального распределения источников показывает, что схема их размещения в прямоугольной области совпадает со схемой, которую предлагает метод «Парижской сетки». Деформируем мишень, имеющую форму квадрата, в параллелограммы разной степени вытянутости и решим для каждого из них задачу 2 (рис. 2, 3). Анализ рис. 2 свидетельствует о том, что полученное косоугольное распределение источ-

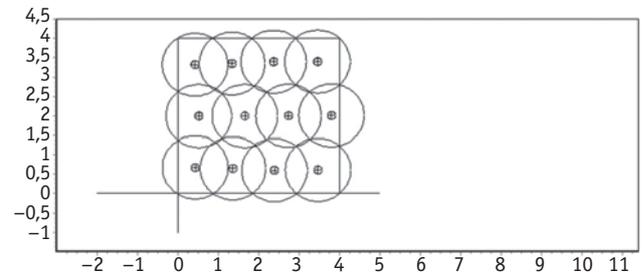


Рис. 1. Оптимальное размещение 12 источников в квадрате со стороной 4 см. Радиус круга покрытия $R = 0,81$ см

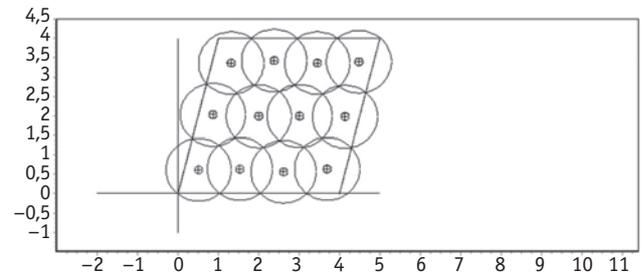


Рис. 2. Оптимальное распределение 12 источников в параллелограмме. Радиус круга покрытия $R = 0,81$ см

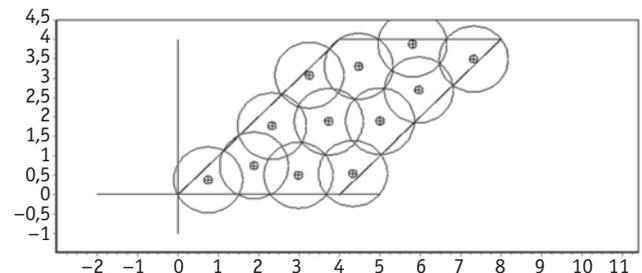


Рис. 3. Оптимальное распределение 12 источников в параллелограмме. Радиус круга покрытия $R = 0,85$ см

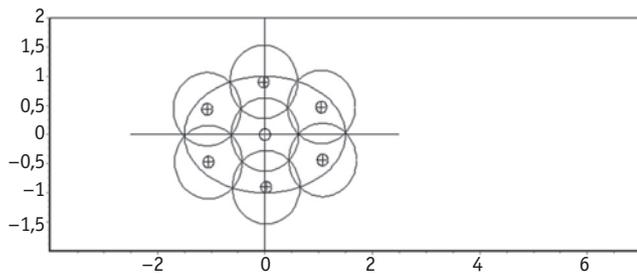


Рис. 4. Оптимальное распределение 7 источников в эллипсе с размерами осей 3 см и 2 см. Радиус круга покрытия $R = 0,63$ см

ников можно считать близким к методу «Парижской сетки». Легко убедиться, что для более вытянутого параллелограмма (рис. 3) оптимальное распределение источников уже не будет эквивалентным методу «Парижской сетки». На рис. 4 приводится решение задачи 2 оптимального размещения семи источников в мишени в форме эллипса с размерами осей 3 и 2 см. Анализ оптимального распределения источников показывает, что они образуют косоугольную «Парижскую сетку». Правда, определить параметры такой сетки можно уже только в результате решения задачи 2. Таким образом, размещения источников методом «Парижской сетки» могут рассматриваться как частные оптимальные решения задачи 2.

Планирование внутритканевой ЛТ с помощью решения задачи 2

Рассмотрим наиболее важную и наиболее сложную задачу оптимального размещения источников в мишени, когда она имеет форму невыпуклого многоугольника. Процедуру планирования ЛТ состоит из следующих этапов:

Этап 1. На первом этапе решения задачи необходимо задать форму мишени G и ее площадь $S(G)$. Мы выбрали в качестве мишени форму невыпуклого многоугольника. Она приводится на рис. 5. Площадь мишени составляет 14,25 см.

Этап 2. Задается требуемая референсная доза (минимальная доза) в мишени — D_0 . С помощью дозовой функции источника $D = D(R)$ определяется требуемый радиус круга покрытия R_0 из уравнения $D(R_0) = D_0$. Предположим, что для рассматриваемой мишени определен радиус круга покрытия есть $R_0 = 0,9$ см. Оптимальное распределение источников должно быть таким, чтобы в любой точке мишени доза была бы больше или равна D_0 , или чтобы оптимальное значение радиуса круга покрытия была бы как можно ближе к R_0 .

Этап 3. Необходимо, решить задачу 2 и определить:

1. Оптимальное число и оптимальное распределение источников.

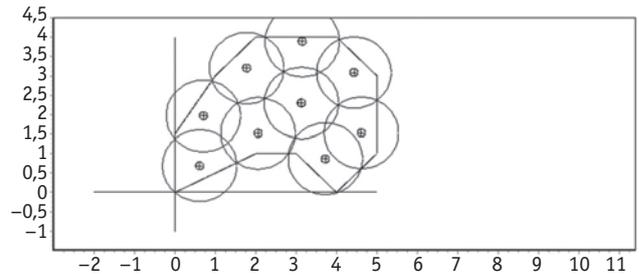


Рис. 5. Оптимальное распределение 9 источников в многоугольнике. Радиус круга покрытия $R = 0,92$ см

2. Оптимальное значение радиуса круга покрытия R таково, чтобы он был как можно ближе к заданному значению $R_0 = 0,9$ см.
3. Проследить, чтобы оптимальное распределение источников не образовывало обширных «горячих» зон в мишени и за пределами мишени. Для этой цели может быть использован метод экспертных оценок разной степени сложности.

Описанная процедура носит итерационный характер.

Итерация 1. Пусть число источников $N = 7$. Задаем начальное распределение источников и решаем задачу 2. Полученное оптимальное значение радиуса круга покрытия оказалось равным 1,11 см. Оно больше требуемого значения (0,9 см).

Итерация 2. Увеличиваем число источников на 1 ($N = 8$). Задаем начальное распределение источников и решаем задачу 2. Анализ показывает, что оптимальное распределение источников является удовлетворительным. Площади пересечения кругов покрытия невелики. Оптимальное значение радиуса круга покрытия равно 0,99 см. Эффективность покрытия $F = 0,578$, поскольку оптимальное значение радиуса круга покрытия превышает заданное значение 0,9 см.

Итерация 3. Увеличиваем число источников на 1, $N = 9$. Задаем начальное распределение источников и решаем задачу 2. Оптимальное распределение источников может считаться удовлетворительным (рис. 6). Площади пересечения кругов («горячих» зон) — невелики. Оптимальное значение радиуса круга покрытия $R = 0,92$. Эффективность покрытия $F = 0,595$. Радиус круга покрытия близок к заданному значению. Но для того, чтобы убедиться в том, что его нельзя больше приблизить к заданному значению, проведем еще одну итерацию с $N = 10$.

Итерация 4. Доводим число источников в мишени до $N = 10$ и решаем задачу 2. Анализ показывает, что оптимальное дозовое поле не является удовлетворительным. Наблюдается значительная площадь пересечения кругов («горячих» зон). Кроме того, оптимальное значение радиуса круга покрытия меньше

ных радиусов кругов покрытия как функций числа источников и форм мишеней.

Обсуждение и выводы

Описан итерационный метод определения эффективного плана внутритканевой ЛТ злокачественных опухолей, основанный на решениях задачи 2 как задачи оптимального покрытия мишени одинаковыми кругами минимального радиуса. Определенное в результате решения задачи 2 распределение источников обладает таким свойством, что доза в любой точке мишени оказывается большей или равной референсной дозе, т.е. любая точка мишени должна быть покрыта хотя бы одним кругом. При этом радиус круга покрытия определяется как наименьший из всех возможных. Анализ процедуры получения эффективного распределения источников в мишени свидетельствует о том, что:

1. Оптимальные распределения источников и радиусы кругов покрытия, полученные в результате решения задачи 2, зависят от числа источников, формы мишени и начального распределения источников.
2. Решение задачи 2 стремится свести к минимуму радиус круга покрытия, тем самым сводит к минимуму возможность образования «горячих» зон. Площади «горячих» зон зависят от формы мишени, числа используемых источников и их начального распределения.
3. Окончательный выбор эффективного распределения источников на множестве оптимальных распределений может быть осуществлен визуально, как это было сделано в настоящей работе, поскольку области «горячих» зон легко проследить (они представляют собой области пересечения кругов). Но различные варианты оптимальных решений задачи 2 можно также оценивать с помощью других показателей: эффективности покрытия мишени, интегральной поглощенной дозы в мишени, дифференциальной и интегральной гистограммы доза–объем (доза–площадь), вероятности излечения опухолевого заболевания и вероятности возникновения лучевых осложнений в ложе опухоли и в окружающих опухоль нормальных тканях организма [15].
4. Оптимальное значение радиуса круга покрытия зависит от числа источников и уменьшается с их увеличением. Как показали расчеты, шаг изменения оптимального радиуса круга покрытия с изменением числа источников невелик. Это позволяет организовать направленный поиск необходимого значения радиуса круга покрытия на множестве близких оптимальных распределений источников и выбрать эффективный вариант их размещения.

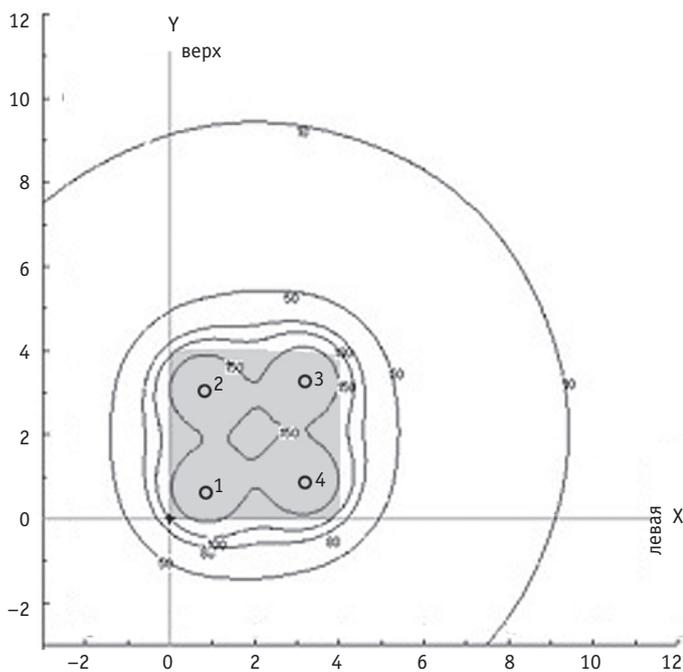


Рис. 6. Задача 1. Оптимальное распределение 4 источников в квадрате со стороной 4 см. Расстояние от источника до центра 1,71 см

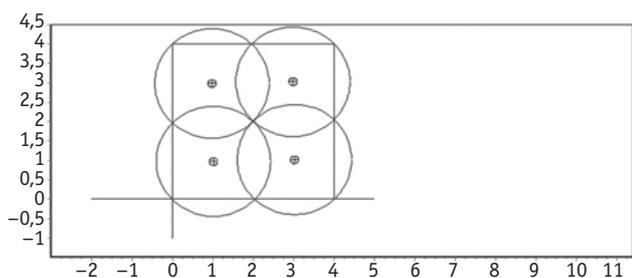


Рис. 7. Задача 2. Оптимальное распределение 4 источников в квадрате со стороной 4 см. Расстояние от источника до центра (радиус круга покрытия) 1,41 см

требуемого. Он равен 0,87 см. Эффективность покрытия $F = 0,599$.

Таким образом, итерационный процесс поиска оптимального распределения источников можно считать завершенным и эффективным с оптимальным распределением источников, приведенным на рис. 5. Убедимся в том, что с увеличением числа источников радиус круга покрытия уменьшается, а эффективность покрытия мишени кругами увеличивается. Действительно, рассмотрим решение задачи 2 для $N = 14$. Оптимальное значение радиуса круга покрытия $R = 0,71$ см и он на 21,1 % меньше заданного. Эффективность покрытия равна $F = 0,643$. К сожалению, за недостатком места в рамках статьи мы не смогли привести последовательные изменения оптимальных распределений источников и оптималь-

5. Эффективность покрытия мишени зависит от числа источников и имеет тенденцию к возрастанию с ростом числа источников (см. табл. 1).

Таблица 1

Оптимальные значения радиусов кругов покрытия и эффективности покрытия для невыпуклого многоугольника, полученные в результате решения задачи 2 для различного числа источников

Число источников, N	7	8	9	10	14
Радиус круга покрытия, R	1,11	0,99	0,92	0,87	0,71
Эффективность покрытия, F	0,526	0,578	0,595	0,599	0,643

В чем же заключается различие между решениями задачи 1 и задачи 2 оптимального размещения источников?

Анализ показывает, что первый метод размещения источников (задача 1) эффективен в тех случаях, когда дозовая функция источника медленно спадает с расстояния до источника. В этом случае вклад источника в значение дозы в точке мишени может быть значительным даже на большом расстоянии от источника. Метод 1 стремится так распределить источники, чтобы минимальные значения дозы в мишени достигали своего максимального уровня. При этом все глобальные минимумы дозового поля должны быть равными (согласно критерию оптимальности [3]). Стремление сделать дозовое поле более однородным приводит к «разбеганию» источников и, в конечном счете, к уменьшению интегральной поглощенной дозы в мишени, и, следовательно, к уменьшению вероятности возникновения «горячих» зон.

Второй метод (решение задачи 2) стремится покрыть мишень кругами минимального радиуса так, чтобы доза в любой точке мишени была бы не ниже референсной дозы. Она будет равна дозе на изоокружности изолированного источника соответствующего радиуса. Следовательно, второй метод приводит к оптимальному распределению источников с заданным значением минимальной дозы в мишени. Она должна быть равна референсной дозе.

Напомним, что величина радиуса круга покрытия и схема оптимального покрытия мишени кругами зависит от числа используемых источников. Таким образом, метод 2, по сравнению с методом 1, приводит к такому размещению источников, которое характеризуется большей поглощенной интегральной дозой в мишени. Ее значение определяется референсной дозой. При этом он может привести к появлению (или увеличению площадей) «горячих» зон. Правда, они не должны быть обширными, т.к. решения задачи 2 стремятся к минимальному значению радиуса кругов

покрытия, т.е. к равномерному покрытию мишени. Следовательно, второй метод должен приводить к минимальному их перекрытию (к минимуму из возможных площадей «горячих» зон).

Пример. Поясним сказанное примером. Рассмотрим оптимальные решения задачи 1 и задачи 2 для четырех источников, размещенных в мишени-квадрате со стороной, равной 4 см (рис. 6, 7). Из рисунков видно, что в обоих случаях источники расположены на диагоналях квадрата, на равных расстояниях от центра квадрата. Для задачи 1 это расстояние равно 1,71 см, для задачи 2 — 1,41 см. Таким образом, в первом случае источники находятся на большем удалении от центра квадрата. Отсюда следует, что во втором случае интегральная доза в мишени окажется больше, чем в первом случае.

Исходя из этого, мы можем сделать вывод об особенностях применения обоих методов. Если ложе опухоли чувствительно к дозовым нагрузкам, тогда более эффективным может оказаться метод 1, который сводит к минимуму вероятность возникновения «горячих» зон в мишени. В противном случае более эффективным окажется метод 2, который приводит к большей поглощенной интегральной дозе в мишени. Более того, задавая референсную дозу, в результате решения задачи 2 мы можем регулировать лучевую нагрузку на опухоль и ложе опухоли. Разумеется, эти сведения, наряду с другими результатами обследования состояния пациента, должны учитываться лучевым терапевтом при планировании ЛТ.

Более тонкий анализ терапевтических дозовых полей можно осуществить, если включить в рассмотрение оценки вероятностей излечения опухолевых заболеваний. В работе [15] мы показали, что их можно получить в результате описания неоднородного дозового поля в виде дифференциальных гистограмм доза–объем (ДГДО), свертки ДГДО в адекватные дозы однородного дозового поля, и в использовании математических моделей для расчета вероятностей излечения опухолевого заболевания в зависимости от Адекватной Дозы и объема опухолевого образования.

Мы полагаем, что эффективность планирования внутритканевой ЛТ, и, следовательно, ее результаты, могут быть улучшены, если для планирования лучевого лечения воспользоваться описанными в работе методами оптимального размещения источников излучения. На наш взгляд, они могут оказаться чрезвычайно эффективными, например, при внутритканевой ЛТ рака предстательной железы, где до настоящего времени планирование лучевого лечения осуществляется с использованием метода «Парижской сетки» [16].

Следует отметить, что формирование оптимальных дозовых полей при внутритканевой ЛТ методами

математического моделирования впервые зародилось в России. Начальный этап работ в этом направлении описан в монографии [3]. Новый подход к формированию оптимальных дозовых полей при внутритканевой ЛТ описан в настоящей статье. Следует подчеркнуть, что развитию этого направления в свое время энергично способствовали А.С. Павлов (РМАПО) и В.И. Иванов (МИФИ). Автор работы выражает им свою искреннюю признательность.

Автор будет также благодарен читателям за критические замечания и пожелания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов А.С. Внутритканевая гамма и бетатерапия злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1967, 234с.
2. Иванов В.И. Курс дозиметрии. — М. Атомиздат, 1988, 399 с. 3
3. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными препаратами и аппликаторами. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 183 с.
4. Кленнер Л.Я. Формирование оптимальных дозовых полей в контактной лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. техника, 2003, № 2, С. 38–44.
5. Кленнер Л.Я. Формирование оптимальных дозовых полей на отрезке с помощью точечных и линейных источников излучения. // Мед. техника, 2003, № 4, С. 22–26.
6. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л., Рыбина Т.В. Оптимизация планов облучения в контактных методах лучевой терапии злокачественных опухолей с помощью радиационного комплекса «АГАТ-ВТ». // Мед. физика, 2002, № 4, С. 27–40.
7. Кленнер Л.Я. Метод интерактивной визуальной оптимизации терапевтического дозового поля в контактной лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. техника, 2003, № 5, С. 27–32.
8. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л. Ускоренный метод определения оптимальных планов внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей с помощью ПК «КОНТАКТ» // Мед. физика, 2004, № 3, С. 9–15.
9. Кленнер Л.Я. Метод «квази-подобных мишеней» для формирования эффективных терапевтических дозовых полей при внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. физика, 2009, № 1 С. 21–30.
10. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л. Оптимальное распределения системы параллельных интрастатов при внутритканевой лучевой терапии (свойство квази-инвариантности). // Мед. физика, 2011, № 3, С. 5–13.
11. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л. Формирование допустимых и допустимо—оптимальных дозовых полей для внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. физика, 2013, № 3, С. 29–36.
12. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л., Мызников А.В. Парижский метод планирования контактной лучевой терапии (КЛТ). Второй Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА—2005», 21–24 июня 2005 г. Сборник материалов. — М., 2005.
13. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л. Оптимальная и «Парижская система» размещения источников в внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. физика, 2008, № 3, С. 29–34.
14. Саати Т. Целочисленные методы оптимизации и связанные с ними экстремальные проблемы. — М.: Мир, 1973, 213 с.
15. Кленнер Л.Я., Антипина Н.А. Определение вероятности излечения опухолевого заболевания при внутритканевой лучевой терапии злокачественных новообразований. // Мед. физика, 2006, № 4, С. 30–41.
16. «Бебиг». Новые и усовершенствованные медицинские технологии. Технология внутритканевой лучевой терапии закрытыми источниками I-125 локализованного рака предстательной железы — «брахитерапия». ООО «Бебиг». 2006, 20 с.

Поступила: 28.10.2013

Принята к публикации: 19.12.2014

В.А. Костылёв, Б.Я. Наркевич.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В МЕДИЦИНЕ.

Учебное пособие. — М., 2014, 202 с.

V.A. Kostylev, B.Ya. Narkevitch.

Radiation Safety in Medicine. Training manual. —

Moscow, 2014, 202 pp.

По данным МАГАТЭ и НКДАР ООН, средняя годовая эффективная доза от медицинского облучения на каждого жителя Земли возросла с 0,3 мЗв в 1993 г. до 0,64 мЗв в 2008 г. При этом основной вклад в указанные дозы обусловлен все более широким применением различных радиологических процедур, прежде всего рентгеновской компьютерной томографии (КТ). В частности, в США количество процедур КТ увеличилось с 13 млн в 1990 г. до 62 млн в 2009 г. (из них 7 млн у детей), что привело к повышению средней годовой эффективной дозы на одного человека из населения до 3,0 мЗв.

Такой рост лучевой нагрузки от медицинского облучения обусловлен не только расширением круга клинических показаний к использованию радиологических процедур и улучшением функциональных возможностей современной аппаратуры, но и целым рядом негативных факторов. К ним относится неоправданно избыточное использование средств рентгенодиагностики, прежде всего рентгенологических исследований, особенно КТ. По оценкам ряда специалистов, до 30–50 % КТ-исследований полностью или частично не соответствуют известному принципу ALARA, в соответствии с которым диагностический эффект должен быть заведомо выше, чем риск отказа от проведения КТ. В свою очередь следует учитывать возможность индуцирования радиационных эффектов при КТ и ИР- процедурах с повышенными дозами облучения. Последние данные свидетельствуют, что такие поражения становятся уже реальными.

Все это обуславливает высокую актуальность подробного рассмотрения всех вопросов обеспечения радиационной безопасности (РБ) персонала и защиты пациентов в лучевой терапии, лучевой диагностике и ядерной медицине.

Другим фактором актуальности является низкая подготовка подавляющего большинства практикующих радиологов в области радиационной гигиены вообще и обеспечения РБ в различных разделах медицинской радиологии в частности. При этом такая ситуация имеет место не только у нас в стране, но и в зарубежных клиниках. Например, при опросе 130 рентгенологов нескольких зарубежных клиник, среди которых были 40 ведущих специалистов с большим опытом, выяснилось, что практически все они не знают основных дозиметрических характеристик рентгенодиагностических исследований, не знакомы ни с понятиями радиационного риска, ни с элементарными мерами по обеспечению РБ пациентов и персонала.

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, в отечественной литературе имеются лишь разрозненные публикации по отдельным аспектам этой проблемы, но полностью отсутствуют монографии, в которых бы она рассматривалась всесторонне с учётом специфики медицинского облучения. Практически такое же положение имеет место и в зарубежной литературе, где РБ в медицине анализируется, как правило, только с позиций радиационной эпидемиологии, но практическим вопросам комплексного обеспечения РБ при лучевой диагностике, ядерной медицине и лучевой терапии уделяется мало внимания.

Выход в свет монографии В.А. Костылёва и Б.Я. Наркевича «Радиационная безопасность в медицине» следует расценивать как важное событие в этой области.

Книга представляет собой переработанное и существенно расширенное издание учебного пособия тех же авторов «Основы обеспечения радиационной безопасности в медицине» (2006 г.). В нем представлены основные принципы, методы и средства для обеспечения радиационной безопасности

при проведении диагностических и терапевтических процедур с источниками ионизирующих и неионизирующих излучений.

Сначала авторы вводят читателя в курс весьма специфической проблемы РБ в медицине, требующей достаточно высокого уровня знаний по радиационной физике, медицинской радиологии и радиационной гигиене. Подробно рассмотрены исходные предпосылки для формулирования рекомендаций и требований по обеспечению РБ. Авторы показывают, что ионизирующие и неионизирующие излучения, как и любые другие агенты техногенных воздействий на здоровье человека, требуют адекватного нормирования и узаконенной системы регламентации. Данная система должна быть основана на научно обоснованных принципах нормирования и достоверных радиобиологических и радиационно-эпидемиологических данных. К ним следует отнести, прежде всего, дозиметрические основы оценки уровней облучения, концепцию приемлемого радиационного риска и данные по фоновому облучению человека от естественных и искусственных источников ионизирующих излучений.

Особенно важным здесь является рассмотрение основных дозиметрических величин и единиц, большинство которых принято только в радиационной гигиене, в частности, понятий эквивалентной и эффективной доз облучения, с которыми подавляющее большинство врачей-радиологов и рентгенологов, к сожалению, не знакомы. То же самое относится к данным по фоновому ионизирующему облучению человека. Значение суммарной эффективной дозы природного фонового облучения каждого человека составляет примерно 2 мЗв в год, и эту цифру врач может легко запомнить и далее использовать при общении с пациентами и медиками других специальностей. Дело в том, что в соответствии с форматом нормативных документов, врач-радиолог по требованию пациента обязан его информировать о полученной лучевой нагрузке при проведении той или иной радиологической процедуры. Поскольку в подавляющем большинстве таких процедур полученная доза вполне сопоставима с фоновой, пациент получает успокаивающую его информацию, и это обеспечивает определенную профилактику проявлений радиофобии у больного.

В разделе «Регламентация облучения человека» приведены краткие сведения о международной деятельности в области РБ, конкретизированы основные принципы нормирования облучения и

базирующиеся на них принятые в России нормы радиационной безопасности. Здесь рассмотрены наиболее важные и основополагающие для теории и практики РБ документы, а именно НРБ-99/2009, где регламентируются основные пределы доз, допустимые уровни воздействия излучения и другие требования по ограничению облучения человека и окружающей среды, а также ОСПОРБ-99/2010, где установлены такие же обязательные требования по организации, средствам и технологиям защиты персонала и населения от вредного воздействия источников ионизирующего излучения, уровни которого регламентируются в НРБ-99/2009.

Следующая глава книги посвящена проектировочному и организационному обеспечению всех радиологических процедур, выполняемых в лучевой терапии, ядерной медицине и рентгенологических исследованиях. В отечественной и зарубежной литературе эти важные вопросы освещены недостаточно, но именно их грамотное решение является основным условием обеспечения РБ в радиологических подразделениях медицинских учреждений. Все приведенные в этом разделе рекомендации основаны на многолетнем опыте авторов, принимавших участие в разработке проектов радиологических отделений и корпусов в различных городах России. Следует подчеркнуть, что этот материал имеет совершенно уникальный характер как по своей профессиональной содержательности, так и по своему значению для проектировщиков и разработчиков медико-технических требований на строительство таких объектов. Дело в том, что ни в радиологических, ни в строительно-технических публикациях и указаниях, в том числе и в зарубежных, эти вопросы не рассматриваются вследствие своей очевидной коммерческой специфики. Практическую значимость материала трудно переоценить, поскольку фактически он является методическим пособием по проектированию помещений для подразделений лучевой терапии, ядерной медицины и рентгенологии.

В разделе по обеспечению РБ пациентов указывается, что радиационная защита пациента базируется на важнейшей концепции получения необходимой и полезной диагностической информации или выраженного терапевтического эффекта при минимально возможных уровнях облучения пациента. Поэтому в НРБ-99/2009 в соответствии с рекомендациями МКРЗ подчёркивается, что пределы доз медицинского облучения не устанавливаются в принципе. Это означает, что при планировании и выполнении любой диагностической или тера-

певтической радиологической процедуры система приоритетов выстраивается таким образом, что основное предпочтение отдаётся не снижению уровня облучения, а получению чисто медицинского эффекта (основное, т.е. первичное, требование), но при минимально возможной лучевой нагрузке на пациента (т.е. вторичное требование).

Медицинский, физико-технический и вспомогательный персонал, работающий в многочисленных радиологических подразделениях медицинских учреждений России, относится к одной из самых многочисленных групп профессиональных работников, занятых использованием и применением разнообразных открытых и закрытых источников ионизирующих излучений. Поэтому закономерно, что авторы уделили много внимания вопросам обеспечения РБ персонала, работающего в подразделениях лучевой терапии, ядерной медицины и лучевой диагностики. И здесь к достоинствам представляемого материала следует отнести конкретные рекомендации по средствам и технологиям практического обеспечения РБ персонала при всех радиологических процедурах.

Логическим продолжением того же подхода является следующий раздел, посвященный рассмотрению вопросов обеспечения РБ населения и окружающей среды при медицинском применении источников ионизирующих излучений. Если в лучевой терапии и рентгеновских исследованиях защита населения и окружающей среды достигается автоматически при соблюдении установленных мер защиты пациентов и персонала, то в ядерной медицине имеет место обратная ситуация. После введения в организм диагностической или терапевтической активности радиофармпрепарата пациент сам становится источником внешнего и, вследствие выведения радионуклидов из его организма, даже возможности и внутреннего облучения отдельных лиц из населения. Приведены конкретные рекомендации по ограничению облучения отдельных лиц из населения, ухаживающих в домашних условиях за пациентом после курса радионуклидной терапии. Здесь также обсуждаются несоответствия отечественных нормативных документов по обращению с жидкими радиоактивными отходами сложившейся практике того же обращения в подразделениях радионуклидной терапии зарубежных клиник и даются соответствующие рекомендации.

В разделе по профилактике и устранению радиационных аварий указывается, что такие аварии в радиологических подразделениях медицинских учреждений происходят относительно редко, но не-

которые из них могут иметь достаточно существенные последствия для некоторых лиц из персонала и населения. По вероятности возникновения радиационных аварий на первом месте идут подразделения ядерной медицины, особенно радионуклидной терапии, далее - подразделения лучевой терапии с закрытыми источниками и только потом — рентгенодиагностики и интервенционной радиологии. Однако очевидно, что по степени тяжести возможных последствий для пострадавших в аварии подразделения ядерной медицины и лучевой терапии следует поменять местами. Поэтому в соответствии с рекомендациями МКРЗ, МАГАТЭ и ВОЗ авторы уделяют особое внимание рассмотрению радиационных аварий в подразделениях лучевой терапии. Наиболее тяжелые последствия имеют радиационные аварии, связанные с ошибками дозиметрического планирования и технологической реализации всех этапов процесса лучевого лечения. Они приводят либо к завышению реальной суммарной очаговой дозы по сравнению с запланированной, что вызывает радиационные поражения пациента вплоть до летального исхода, либо к ее занижению и, тем самым, к снижению клинической эффективности облучения и повышению вероятности рецидива заболевания.

В последнем разделе книги указывается, что если генерирующие и радионуклидные источники широко применяются в радиологии уже более сотни лет, то медицинское применение источников неионизирующих излучений развернулось только в последние несколько десятилетий. На обеспечение РБ при использовании этих источников сначала практически не обращали внимания, однако далее выяснилось, что бесконтрольное воздействие мощных потоков неионизирующих излучений вызывает негативные эффекты для здоровья как у пациентов, так и у медицинского персонала. Здесь рассмотрены основные данные по воздействию лазерных, магнитно-резонансных, ультразвуковых и электромагнитных медицинских технологий, приведены конкретные рекомендации по защите пациентов и персонала, а также проанализирована неутешительная ситуация с разработкой отечественной нормативной документации по регламентированию использования источников неионизирующих излучений в медицине.

Оценивая монографию в целом, надо отметить её высокий научный и практический уровень, основанный на богатейшем 40-летнем собственном опыте работы авторов в радиологических учреждениях России, комплексный характер представлен-

ного материала и полное его соответствие достаточно жёстким международным требованиям по обеспечению РБ в медицине. К сожалению, книга издана малым тиражом в 500 экземпляров, что делает ее труднодоступной для многочисленных радиологов, медицинских физиков, проектировщиков и работников органов контроля и лицензирования деятельности, связанной с медицинским облучением.

Здесь уместно подчеркнуть, что в связи с явным прогрессом в разработке новых методов и аппаратуры в медицине, связанных с источниками ионизирующих излучений, подобного рода моно-

графии следует периодически переиздавать с соответствующими добавлениями и рекомендациями. Продолжают оставаться крайне актуальными проблемы подготовки соответствующих кадров, обучения студентов и врачей в тех областях, проблемам радиационной безопасности которой посвящена эта уникальная монография.

Академик РАН Л.А. Ильин

Поступила: 20.10.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

**ИНФОРМАЦИЯ О VII СЪЕЗДЕ ПО РАДИАЦИОННЫМ
ИССЛЕДОВАНИЯМ «РАДИАЦИОННАЯ ЗАЩИТА И МОДИФИКАЦИЯ
ЭФФЕКТОВ РАДИАЦИИ»,
Москва, 21–24 октября 2014 г.**

**Information about VII Conference on Radiation Studies
“Radiation Safety and Modification of Radiation Effects”,
Moscow, October 21–24, 2014**

В Москве с 21 по 24 октября 2014 г. прошел VII съезд по радиационным исследованиям. Как уже повелось с III съезда 1997 г., в подзаголовке были обозначены 3 основных раздела таких исследований: радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность. Два последних были выделены в свое время по причине их большой практической важности, но в настоящее время явно выделяется из них радиоэкология, занявшая по объему представленных сообщений практически все дни работы съезда.

Надо отдать должное Научному совету по радиобиологии при РАН за неукоснительное соблюдение графика проведения съездов с 4–4,5-го-дичными интервалами, начиная с первого, самого представительного собрания в 1989 г. Это отмечалось и членами президиума пленарного заседания, подчеркнувших плодотворную работу Научного совета во главе с Е.Б. Бурлаковой в этот непростой для развития науки вообще и радиобиологии в частности период.

В выступлениях членов президиума подчеркивалась важность радиобиологических исследований как фундаментального, так и прикладного характера, отмечался немалый вклад отечественных радиобиологов в развитие этой дисциплины, начиная чуть ли не с момента ее зарождения на переходе XIX–XX вв. Констатировались и непростые условия проведения научных исследований в настоящее время в связи с реформированием РАН и ухудшающимся состоянием исследовательской инфраструктуры

Научная часть пленарных заседаний началась с обстоятельного доклада Е.А. Красавина о проблемах космической радиобиологии, исследованиями в которой возглавляемый автором коллектив занимается уже многие годы в Объединенном институте ядерных исследований в Дубне. В основе этих проблем лежит особая тяжесть кластерных радиационных поражений на молекулярном уровне, инду-

цируемых ядрами тяжелых атомов в галактическом пространстве. При этом на передний план выходят повреждения центральной нервной системы, могущие внести серьезные осложнения в операторскую работу космонавтов и даже стать непреодолимым препятствием на пути осуществления дальних космических полетов. Однако они необходимы человечеству, и исследования на мощных ускорителях ядер разных элементов продолжают. Как знать, может быть как раз космическая радиобиология станет тем локомотивом, который вытянет всю радиобиологию на новый виток интенсивного развития.

Адаптивный ответ, которому посвятила свой доклад И.И. Пелевина, давно уже находится в центре внимания радиобиологов. Именно с его открытием возродились надежды на преодоление опасных последствий низкоуровневого радиационного излучения. Автор акцентировала прикладную сторону исследований данного феномена. Адаптивный ответ стал применяться для обследования самых различных групп населения вплоть до детей. Но, в первую очередь, адаптивный ответ был использован для мониторинга и возможной корректировки лучевого лечения онкологических пациентов. В процессе использования данного теста автором было отмечено не только наличие адаптивного ответа, но и его отсутствие у отдельных индивидов и даже групп населения. Естественно возникает вопрос о причинах отсутствия адаптивного ответа. Причины эти далеко не ясны, хотя, конечно, недостатка в объясняющих гипотезах нет. Это сильно затрудняет трактовку получаемых при использовании данного теста результатов. Можно ли интерпретировать отсутствие или даже обратный знак реакции на предварительную малую дозу как показатель неблагополучия? Не стоит ли вернуться к изучению механизмов адаптивного ответа, к выяснению причин его вариабельности и, может

быть, необходимости варьирования условий его применения?

Радиоэкологи составили на съезде наиболее представительный корпус, что подчеркивает их востребованность в эпоху мощного развития ядерной энергетки, да еще не без опасности радиационных инцидентов. Именно это и было подчеркнуто в докладе Р.М. Алексахина с выделением проблем захоронения ядерных отходов и совершенствования нормативной базы этой деятельности.

А.В. Аклеев подвел итог многолетним исследованиям состояния здоровья жителей бассейна реки Течи, попавших в зону повышенного радиационного воздействия от сброшенных в реку радионуклидов. Многолетние воздействия привели к развитию у определенного контингента хронического лучевого синдрома (ХЛС). Автор подробно разобрал вопросы трудности диагностики этого синдрома, что потребовало ретроспективной ревизии ранее установленной частоты ХЛС на современном этапе. В результате число лиц с обоснованным диагнозом ХЛС оказалось существенно ниже, и это очень поучительный пример борьбы с гипердиагностикой в социально очень чувствительной области профмедицины.

Не исключено, что такой строгости подхода не хватило авторам доклада, представленного Р.М. Тахауовым, по оценке медицинских эффектов низких уровней производственного радиационного воздействия на работников Сибирского химического комбината. Вначале автор подчеркнул влияние на оценки состояния здоровья обследованных лиц большого числа факторов, обуславливающих неопределенность этих оценок. Однако в конце доклада последовал вывод о безусловном влиянии малых доз на развитие сердечно-сосудистой патологии. Сомнения в таком заключении вызывает и то, что контрольная группа в докладе не была охарактеризована исчерпывающе. Это самый важный момент в такого рода исследованиях, ибо факторов развития указанной патологии, и гораздо более сильных, чем микродозы радиации, существует много.

О возможных, хотя и не доказанных еще опасностях, связанных с влиянием электромагнитных волн сотового диапазона на головной мозг, особенно у детей, съезду доложил Ю.Г. Григорьев. В постановке этой проблемы и ее, можно сказать, глобализации важную роль сыграли работы отечественных ученых, в первую очередь, автора доклада.

А.Н. Гребенюк, перешедший из ВМА им. С.М. Кирова в Центр радиационной медицины МЧС, поведал съезду о нелегких временах, пережи-

ваемых радиобиологами, работающими на путях поиска, исследования и, главное, продвижения в практику противолучевых препаратов. Это связано с высокой капиталоемкостью исследований в этой области, требующих современных вивариев, разнообразных источников излучения, свободных от патогенной флоры животных как мелких, так и крупных, наконец, клинических испытаний. Все это в дефиците. Сокращается число наработчиков новых препаратов. Но исследования продолжают. Не ослабевает интерес к гордости отечественной радиофармакологии — беталейкину, потихоньку пробивающему дорогу в медицинскую практику. Определенные надежды связаны с появлением в отечественном производстве флагеллина, генистеина, андростендиола. Однако от радиобиологов требуется не только исследование лишь относительно новых препаратов, но и нахождение путей внедрения противолучевых средств в повседневную медицинскую практику.

И.Я. Беляев рассказал о двух модификациях наиболее чувствительного в настоящее время метода определения двунитевых разрывов ДНК. Они основаны на иммунофлуоресцентной регистрации в ядрах облученных клеток фокусов двух белков — сенсоров двунитевых разрывов, 53BP-1 и фосфорилированной формы гистона H2AX (γ H2AX). Метод был применен автором для оценки радиочувствительности клеток и, косвенно, организма в онкологической клинике с целью коррекции параметров курса лучевой терапии. Однако автор отметил неполную специфичность метода применительно как к определению собственно двунитевых разрывов ДНК, так и к их репарации.

С интересами онкологии были связаны еще два доклада. А.И. Газиев представил обобщенные данные по способам повышения радиочувствительности опухолевых клеток путем блокировки в них систем репарации ДНК. Дело в более высокой эффективности репарации радиационных и химических повреждений ДНК в опухолевых клетках по сравнению с нормальными. Нарботано значительное число различных ингибиторов репарационных ферментов, и некоторые из них уже проходят клинические испытания. Правда, осталось неясным, в какой пропорции представленные данные отражают зарубежные и отечественные реалии.

А.Г. Коноплянников рассказал о новых подходах к изучению злокачественного опухолевого роста, связанных с доказательством наличия стволовых опухолевых клеток. Именно они, а не все клетки опухоли, определяют устойчивость опухоли к облучению и химиотерапии. Важно, что уже

описан фенотип этих клеток и, более того, их можно индуцировать воздействием диметилгидразина. В лаборатории автора такие исследования налажены и на основе их результатов разрабатываются подходы к повышению эффективности лучевой инактивации опухолевого роста.

Работа секции «Радиационная защита и модификация эффектов радиации» началась с доклада одного из двух кураторов секции Л.М. Рождественского (А.Н. Гребенюк, как упоминалось выше, выступил на пленарном заседании). Суть его доклада заключалась в том, что существующие классификации противолучевых медикаментозных средств отражают в большей мере исторический путь развития этого направления с превалированием задач формальной группировки многочисленных исследованных веществ и далеки от современного языка биологических исследований. Отечественные классификации к тому же базируются на оценках противолучевой эффективности препаратов в отношении мелких лабораторных животных (этакая «мышьяная радиофармакология»). За рубежом превалирует генетический язык. Анализ зарубежной литературы показал, что практически все противолучевые средства действуют опосредованно, экспрессируя через рецепторы и пути трансдукции сигнала соответствующие гены и их белковые продукты — эффекторы, реализующие повышенную радиорезистентность. Классифицирующими признаками противолучевых средств должны стать рецепторно-трансдукционные и транскрипционно-эффекторные показатели.

В.И. Легеза (соавтор А.Н. Гребенюк) остановился на характеристиках двух групп противолучевых средств — радиопротекторах и радиомитигаторах. В качестве радиопротекторов презентовался довольно внушительный набор препаратов, но достаточно давно известных и, с одной стороны, не нашедших себе применения в практике лучевой терапии опухолей, а, с другой стороны, недостаточно четко охарактеризованных на противолучевую эффективность в переносимых дозах в клинических испытаниях (цистамин, мексамин, индралин). Остается амифостин, но он у нас не производится, так же как 5-андростендиол, который еще предстоит оценить. К радиомитигаторам автор отнес большую группу соединений полипептидной и полисахаридной природы с преимущественным действием на гематоиммунную систему. Наименование этой группы калькой с английского представляется неудачным по форме и неправильным по содержанию. Митигатор по смысловому значению — средство, лишь смягчающее тяжесть лучевого поражения. Это никак не согласуется с эффективностью таких помещенных автором в эту группу препаратов, как

беталейкин, тромбопоэтин, дезоксинат (предпочтительней называть их нейтрально радиомодификаторами). Да и перспективный флагеллин тоже относится к этой группе. Однако перед всеми противолучевыми препаратами стоит проблема второй стадии клинических испытаний, без этого фарм-препаратом не станешь.

Перед препаратами радиомодуляторами (природные антиоксиданты, адаптогены), которые представил в своем докладе М.В. Васин, больше стоит другая проблема — в каких ситуациях их применять, если действительно рассматривать как противолучевые средства. Ясно, что в плане экспериментальных моделей речь должна идти о длительных опытах и отдаленных последствиях, но с этим в настоящее время очень сложно. А на теоретических выкладках фармпрепарата не создашь. Важным ориентиром для поиска препаратов, могущих обеспечить гормезисный эффект, представляются упомянутые автором пути трансдукции сигнала, конкурентные активации NF- κ B. Последний, как известно, активируется цитокинами и индукторами цитокинов в ситуации защиты клеток от поражающего (альтерерирующего) действия больших доз. Как обстоит дело в случае низкоэнергетического пролонгированного радиационного воздействия, еще предстоит выяснить. То, что в таких случаях понадобятся препараты, активирующие иные, чем при остром облучении, пути трансдукции сигнала, представляется весьма вероятным. Но нужны соответствующие экспериментальные модели и методы исследования, основанные на геномных и постгеномных технологиях, а не использование сомнительного пути пищевых добавок, не требующих экспериментальных доказательств и клинических испытаний.

В докладе, представленном Г.В. Александровым (соавторы А.С. Симбирцев, А.Н. Гребенюк и др.), речь шла о разработке новой лекформы беталейкина для индивидуального применения в виде раствора, содержащего стабилизаторы третичной структуры белка. В опытах на облученных мышях новая лекформа беталейкина не уступала в своей эффективности субстанции препарата.

А.В. Петров (соавтор А.С. Симбирцев) представил в обобщенном виде результаты многочисленных исследований ИЛ-1 β в России (лекформа — беталейкин) и за рубежом, которые свидетельствуют о высокой противолучевой эффективности этого цитокина. Докладчик подчеркнул возможность (пока еще виртуальную) применения беталейкина в качестве разового средства экстренной терапии при аварийных облучениях, а также возможности

применения препарата, реализованные в клинике — и как гемостимулятора после химиолучевой терапии, и как средства, профилактизирующего развитие лейкопении в процессе курса радиохимioterapiи солидных опухолей, и как иммуномодулятора после тяжелых операций.

А.А. Иванов (соавтор И.Б. Ушаков) представил экспериментальные результаты, свидетельствующие о том, что так называемая легкоизотопная вода (с пониженным содержанием дейтерия и изотопа кислорода ^{18}O) при использовании ее в качестве питьевой воды повышает выживаемость облученных мелких лабораторных животных. Авторы уже обсуждают перспективы использования легкоизотопной воды (а также вообще воды с различными физико-химическими свойствами) в качестве питьевой различными контингентами населения, но, думается, на повестке дня стоит более широкое исследование этого феномена (на ум приходят более ранние экзотические опыты с разными модификациями воды).

Т.А. Насонова (соавторы К.В. Котенко, Б.Б. Мороз и др.) доложила результаты разработки экспериментальной модели тяжелых лучевых поражений кожи у крыс с помощью мягкого рентгеновского излучения от модифицированной установки РАП 100-10 при варьируемых параметрах — напряжения на трубке в диапазоне 30–100 кВ и силы тока в диапазоне 6,1–10 мА. Эта модель была разработана коллективом специалистов, физиков и радиобиологов, в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

В докладе Л.М. Рождественского от большой группы авторов, включая В.Ф. Михайлова и его сотрудников, были представлены результаты опытов на мышцах, в которых оценивалась противолучевая эффективность беталейкина, рибоксина, фенноксана, лимонтара при их предварительном введении до пролонгированного (21 ч) γ -облучения животных с низкой мощностью дозы (10 мГр/мин). Одновременно сопоставляли противолучевой эффект (по клеточности костного мозга, эндогенным КОЕс через 9 сут после облучения в дозе 12, 6 Гр) с влиянием препаратов на экспрессию в костном мозге генов белков теплового шока (БТШ с массами 25, 70 и 90 кДа) к началу или концу облучения. Противолучевой эффект был отмечен только для беталейкина, но корреляции с экспрессией генов БТШ не было. Далее было выяснено, что беталейкин к началу облучения понижает экспрессию гена p53, что косвенно может свидетельствовать об активации NF- κ B сигнального пути. Пока эти исследования показали только эффективность беталейкина в отношении ранних эффектов поражения

костного мозга, но может ли он ослабить отдаленные последствия или предшествующие им нарушения в геноме — остается неясным. Нужны другие методы оценки как радиационного, так и фармакологического эффекта.

В докладе В.К. Кольтовера было обращено внимание на феномен повышения скорости пострадиационного восстановления клеток-дрожжей, обогащенных магнитным изотопом ^{25}Mg по сравнению с клетками, обогащенными немагнитным изотопом ^{24}Mg . Думается, что выраженное автором мнение о перспективности создания на этом пути новых радиопротекторов слишком оптимистично.

Продолжаются попытки как-то реанимировать применение старых препаратов на путях модернизации технологии их применения. Так, в докладе С.Ю. Краева был описан интратрахеальный путь введения цистамина в виде спрея. Это позволило снизить вводимую дозу препарата без потери его эффективности. Если это поможет продвижению цистамина в клинику, то такое нововведение можно только приветствовать.

В докладе М.А. Орловой (соавторы М.В. Филимонова и др.) заявлено намерение использовать производные радиопротекторов тиазолидинового ряда при лучевой терапии (правда, в качестве никак не поясненных «компенсирующих» препаратов). При этом подчеркнута способность некоторых производных ингибировать активность индуцибельной NO-синтазы. Работы этих исследователей с ингибиторами синтазы оксида азота в радиозащитном аспекте известны. Однако в представленном докладе эти исследования не нашли отражения, а попытка связать действие производных серу-содержащих протекторов с вовлечением NO-пути трансдукции сигнала пока не выглядит убедительной в свете экспериментальных результатов. Распространение указанного подхода еще и на опыты *in vitro* с лейкозными клетками прояснению ситуации не способствовало. Вообще, ингибиторам NO-синтазы как-то не повезло на данном съезде, и сообщения разработчика этих препаратов А.А. Мандругина, несмотря на приглашения организаторов, были анонсированы только на стенды. К сожалению, это не исключительная ситуация. Поставленный в расписание доклад А.А. Шишкиной и многочисленных соавторов (Москва) на весьма актуальную тему поиска антимуtagenных и антиканцерогенных средств на заседании секции представлен не был. Эти примеры, похоже, демонстрируют падение престижа всего направления создания противолучевых средств, которое, несмотря на проклами-

руемую практическую важность, не имеет единого консолидирующего центра.

Контрастом к этим случаям оказался доклад Р.А. Тарумова и соавт., который в отсутствие докладчика был представлен А.Н. Гребенюком и который касался фитоэстрогена — синтетического генистеина. Был продемонстрирован радиозащитный эффект препарата на мышах с ФИД 1,23 при введении за 1 ч до острого облучения. Успешным оказалось и применение наноформы генистеина. Что особенно важно, авторы обнаружили у крыс, получивших препарат, повышение концентрации восстановленного глутатиона, ИЛ-1, ИЛ-6, противолучевая эффективность которых известна и которые могут послужить индикаторами повышенной резистентности, а следовательно, используются в таком качестве при второй стадии клинических испытаний генистеина.

В докладе, представленном О.Э. Карп (соавтор С.В. Гудков и др.), были продемонстрированы как антиоксидантные (по показателю флуоресцентного зонда на ОН), так и радиозащитные (по микроядрам и выживаемости мышей) свойства дигидрокверцетина. Хотелось бы, чтобы на этом исследовании авторов не закончились и нашли логическое развитие в направлении создания лекарственного препарата.

В.Ю. Ковтун представил убедительные данные о преимуществах выводящего радионуклиды цинкацина по сравнению с пентацином. Однако в силу бюрократических сложностей разрешенным у нас к употреблению препаратом является только пентацин. Сейчас предпринимаются усилия для исправления этого недоразумения.

Доклады на заседании секции «Радиационная генетика. Радиационная иммунология и гематология» были посвящены широкому кругу проблем. Часть из них касалась традиционных вопросов цитогенетической ретроспективной оценки дозы. Так, в докладе В.Ю. Нугиса и соавт. рассматривалась возможность использования для этой цели классического метода окраски хромосом и специальной компьютерной программы. В основе работы лежали длительные наблюдения за уровнями аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови у лиц, пострадавших при различных радиационных авариях. Доклад И.К. Хвостунова и соавт. был посвящён анализу и обобщению накопленного собственного и мирового опыта применения FISH-метода для его практического усовершенствования при оценках дозы в отдалённые сроки после облучения. В другом цитогенетическом исследовании (Д.А. Петрашова и соавт.) повреждающий эффект природных источников ионизирующей радиации

был продемонстрирован на примере индукции микроядер в лимфоцитах периферической крови и буккальном эпителии горных рабочих.

Большое число работ было выполнено на молекулярно-биологическом уровне. Значительный интерес вызвало широкогеномное изучение (М.В. Халюзова и соавт.) связи различных однонуклеотидных полиморфизмов с частотой индуцированных хроническим радиационным воздействием дицентрических и центрических хромосом. Лимфоциты периферической крови работников Сибирского химического комбината, подвергшихся облучению такого типа, послужили исходным материалом для данной работы. Полученные результаты, по-видимому, могут иметь важное значение для определения влияния наследственной компоненты на величину индивидуальной радиочувствительности. В докладе Н.С. Кузьминой и соавт. с помощью метилчувствительной ПЦР-реакции в отдалённые сроки после облучения людей показана реальность радиационно-индуцированного аберрантного метилирования в CpG-регионах ряда генов, участвующих в реализации основных клеточных защитных функций. С практической и теоретической точек зрения интересной является работа, представленная Л.Н. Ушенковой и соавт., где на обширном литературном материале проанализирована возможность дифференцировки радиогенных и нерадиогенных раков (карцином) щитовидной железы, связанных с определёнными генными (хромосомными) перестройками. С несомненно важной проблемой поиска радиационно-индуцированных генетических показателей повышенного риска возникновения онкологических заболеваний связан доклад И.А. Замулаевой и соавт., изучавших частоту мутаций по локусу T-клеточного рецептора у достаточно большой группы ликвидаторов. Были получены данные, свидетельствующие о наличии такой корреляции, хотя при этом и наблюдалось снижение этой прогностической способности с течением времени. В докладе И.Ю. Митрошиной и соавт. при изучении вариабельности ядерной и митохондриальной ДНК из плазмы периферической крови было показано влияние химиолучевой терапии лиц, страдающих раками молочной железы или лёгких, на размер обнаруживаемых фрагментов ДНК. В другой работе (доклад Л.А. Фоменко и соавт.) продемонстрировано значение пола облучённых родителей для степени проявления полиморфизма ДНК у их потомства.

Радиационные исследования на таком классическом объекте, как дрозофила, и в наше время остаются важными и интересными, особенно, в

теоретическом плане. Сейчас они осуществляются с помощью молекулярно-генетических методик. В одной работе (И.Д. Александров и соавт.) был продемонстрирован полный спектр изменений ДНК отдельных генов, а в другой был сделан вывод о том, что гормезис является не столько механизмом «благоприятного» действия небольших доз радиации, сколько индуцированной облучением гиперфункцией изучаемой системы (А.А. Москалев и соавт.). Увеличение/уменьшение величин большего числа индикаторов иммунного статуса у персонала Сибирского химического комбината при воздействии инкорпорированного плутония-239 было представлено в докладе И.В. Орадовской и Т.Т. Радзивил. Об утяжелении по различным показателям протекания герпетической инфекции у лиц, проживающих в зоне урановых хвостохрани-

лищ, было сообщено в докладе Р.Р. Тухватшина и соавт.

В целом работа съезда оставила противоречивые впечатления. Исследования продолжаются, и подчас достаточно интересные, но нет былой глубины и размаха. Не обновляется исследовательская инфраструктура, уменьшается число эффективных лабораторий, нет существенного продвижения в разработке актуальных проблем.

Л.М. Рождественский, В.Ю. Нугис

Поступила: 05.11.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

**Б.А. Кухта, Н.Н. Кононыкина, В.И. Краснюк, А.А. Молоканов,
А.Г. Цовьянов, В.Н. Яценко, П.П. Ганцовский, Е.О. Грановская,
О.А. Касимова, А.С. Кретов**

**ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ И ЭКСПЕРТИЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
ПРИГОДНОСТИ ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ЦЕЗИЯ-137**

**B.A. Kukhta, N.N. Kononykina, V.I. Krasnyuk, A.A. Molokanov,
A.G. Tsovyanov, V.N. Yatsenko, P.P. Gantsovsky, E.O. Granovskaya,
O.A. Kasymova, A.S. Kretov**

**Assessment of the Dose and the Occupational Suitability in Case
of Ingestion Intake of Cesium-137**

РЕФЕРАТ

Представлены результаты разных видов биофизических обследований (измерения содержания ^{137}Cs в теле на спектрометре излучения человека и в пробах экскретов) для случая с алиментарным поступлением цезия и стронция на производстве. Проведена оценка уровней поступления и ожидаемой эффективной дозы. Продемонстрировано совпадение дозиметрических оценок, полученных на основании результатов измерений содержания ^{137}Cs в теле и пробах мочи. Сделан вывод о непревышении предельных значений основных нормируемых величин.

Ключевые слова: цезий-137, алиментарное поступление, спектрометр излучения человека, биофизические методы, дозы внутреннего облучения, основные дозовые пределы

ABSTRACT

The results of different bioassays (measurements of ^{137}Cs content in the body using whole-body counter and in excreta samples) in the case of ingestion intake of cesium and strontium at workplace are presented. Intake and committed effective dose have been assessed. Coincidence of the dose estimates based on measurements of ^{137}Cs content in the body and in urine samples has been demonstrated. It's concluded that the limit values of the basic standardized parameters were not exceeded.

Key words: cesium-137, ingestion intake, whole-body counter, bioassay, internal doses, basic dose limits

Больная С., 1971 г.р., находилась на обследовании и лечении в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в 2010 г. Была госпитализирована на основании результатов первичного обследования, проведенного сразу после того, как при прохождении радиационного контроля по окончании рабочего дня был зафиксирован повышенный уровень гамма-излучения тела (при отсутствии поверхностного загрязнения). По результатам анализа сопутствующих обстоятельств было сделано предположение о пероральном поступлении в организм радионуклида ^{137}Cs . При входном осмотре отклонений в соматическом статусе пациентки не отмечалось.

Для ускорения выведения радиоцезия из организма больной С. был назначен прием внутрь ферроцина в дозе по 1,0 г 4 раза в день. Результаты исследований по оценке эффективности ферроцина при инкорпорации цезия, а также предварительные результаты биофизических исследований для данного случая приведены в работах [1, 2].

С целью проведения оценок уровней поступления и значений ожидаемой эффективной дозы (ОЭД) в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна был проведен необходимый комплекс биофизических обследова-

ний. Поскольку для оценок ОЭД при поступлении γ -излучающих радионуклидов в организм определяющими являются результаты измерений активности в организме с использованием установок СИЧ — спектрометров излучения человека [3], были проведены соответствующие исследования. Кроме того, измерялись уровни активности ^{137}Cs , выводящегося с мочой и калом, а также содержащегося в крови. Для получения информации о возможных уровнях поступления α - и β -излучающих радионуклидов был выполнен радиохимический анализ проб мочи и кала на содержание урана, плутония и ^{90}Sr . Вышеупомянутые измерения выполнялись с использованием следующей аппаратуры:

- содержание ^{137}Cs в теле — на спектрометре гамма-излучения с высокочувствительным коаксиальным германиевым детектором GC 10021 (Canberra Industries Inc., США) и анализатором спектров DSA-1000 (Canberra Industries Inc., США);
- содержание ^{137}Cs в пробах мочи, кала и крови — на гамма-спектрометре InSpector-2000 с полупроводниковыми детекторами BE3830 из сверхчистого германия (Canberra Industries Inc., США);

- содержание ^{90}Sr в пробах мочи — на бета-спектрометре «Прогресс» (ООО НТЦ «Амплитуда», Россия);
- содержание α -излучающих радионуклидов в пробах мочи — на сцинтилляционном альфа-радиометре «Прогресс-БИО» (ООО НТЦ «Амплитуда», Россия) и радиометре-спектрометре альфа-излучения Alpha Analyst с пассивированными ионно-имплантированными планарными кремниевыми детекторами (PIPS-детекторами) площадью 1200 мм² (Canberra Industries Inc., США);

Радиохимический анализ и измерения проводился согласно следующим методикам:

- содержание ^{137}Cs в теле — согласно [4];
- содержание ^{137}Cs в пробах мочи, кала и крови — [5];
- содержание ^{90}Sr в пробах мочи — [6, 7];
- содержание α -излучающих радионуклидов в пробах мочи — [8, 9].

Кроме того, для дозиметрических оценок были использованы результаты аналогичных измерений, выполненных (до госпитализации больной С. в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) в Центре гигиены и эпидемиологии (ЦГиЭ), обслуживающем предприятие, на котором до инцидента работала данная больная.

При измерениях на установке СИЧ на 15-й день после предполагаемого поступления радиоактивного вещества было зарегистрировано содержание ^{137}Cs в теле больной в количестве (2820 ± 20) кБк. Ежесуточное выведение ^{137}Cs с мочой на 11–14 сут после предполагаемого поступления было зарегистрировано на уровнях 17000–21000 Бк/сут (спектр приведен на рис. 1). Содержание радионуклида ^{137}Cs в пробах крови составило порядка 14–20 Бк/г (спектр приведен на рис. 2).

При выполнении бета-спектрометрических измерений на 9–10 сут после предполагаемого поступле-

ния было зарегистрировано ежесуточное выведение радионуклида ^{90}Sr из организма на уровнях 270–390 Бк (погрешность измерений — порядка 10 %).

Для α -излучающих радионуклидов были получены значения содержания их в пробах мочи на уровне фоновых для населения (для урана) или фона реактивов (для плутония).

Вышеприведенные результаты согласуются с полученными в ходе ранее выполненных в ЦГиЭ обследований.

Полученные при биофизических обследованиях данные о содержании радиоцезия и радиостронция в организме и отобранных биологических пробах позволили выполнить оценку уровней поступления и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения для пациента в предположении алиментарного характера поступления. Такая оценка была проведена с использованием программного обеспечения (ПО) MONDAL 3 [10]. Процедура оценки доз реализована в данном ПО с использованием моделей биокинетики стронция и цезия согласно Публикации 56 МКРЗ [11], а также значений некоторых биокинетических параметров согласно Публикациям 30 и 68 МКРЗ [12, 13]. Используемые значения дозовых коэффициентов применялись согласно базе данных дозовых коэффициентов МКРЗ [14].

Следует отметить, что, согласно кинетике накопления ОЭД [14], за первый год после перорального поступления радионуклида ^{137}Cs накопится 92 %, а после поступления радионуклида ^{90}Sr — 24 % пожизненной дозы. Иными словами, в случае поступления в организм радиоцезия алиментарно практически вся доза будет реализована за первый год.

Оцененные на основании результатов измерений содержания в организме с использованием установок СИЧ значения уровней поступления и ОЭД будут равны для ^{137}Cs — порядка $3,5 \times 10^6$ Бк и 45 мЗв соответственно. Аналогичные оценки на основании

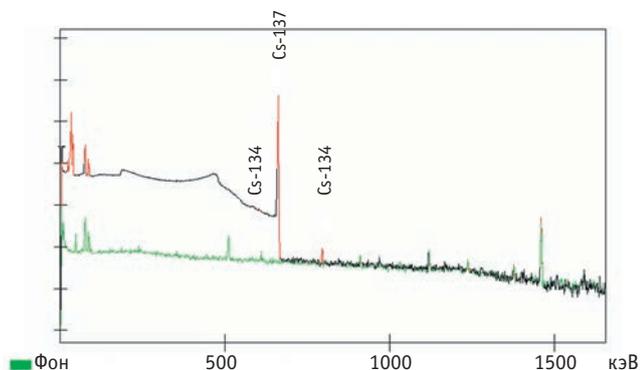


Рис. 1. Спектр гамма-излучения пробы мочи больной С. (12-е сут после поступления). Содержание радионуклида ^{137}Cs в пробе — $(15,0 \pm 0,6)$ Бк/мл, ^{134}Cs — $(2,8 \pm 0,3) \times 10^{-3}$ Бк/мл.ч

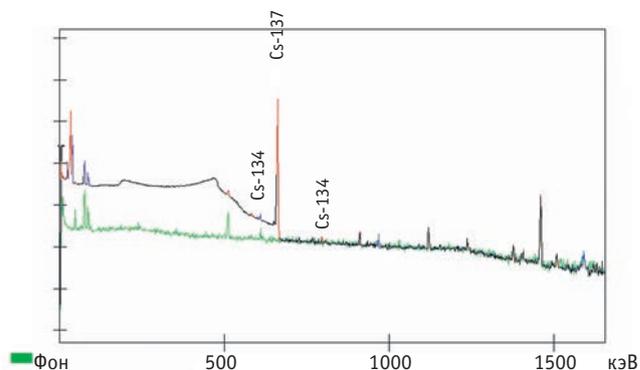


Рис. 2. Спектр гамма-излучения пробы крови больной С. (12-е сут после поступления). Содержание радионуклида ^{137}Cs в пробе — $(16,8 \pm 0,4)$ Бк/г, ^{134}Cs — $(3,7 \pm 0,5) \times 10^{-3}$ Бк/г

результатов измерений ^{137}Cs в моче составляют: поступление — $3,7 \times 10^6$ Бк; ОЭД — 48 мЗв. Таким образом, наблюдается хорошее согласие между оценками, выполненными на основании результатов измерений содержания ^{137}Cs в теле и в экскретах (моче). При этом, как было отмечено выше, более достоверными являются оценки ОЭД, основанные на результатах прямых измерений, полученных на установках СИЧ. Эти оценки и были использованы в дальнейшем. Оцененные значения уровней поступления и ОЭД от ^{134}Cs пренебрежимо малы. Для ^{90}Sr оценки ОЭД по результатам измерений содержания данного радионуклида в суточных пробах мочи составят 2–3 мЗв. По данным службы РБ предприятия, значение дозы, накопленной до инцидента с начала года — 1,4 мЗв. Следовательно, превышение полученным значением суммарной годовой дозы внешнего и внутреннего облучения над уровнем 50 мЗв не зафиксировано. Сформированная доза внутреннего облучения будет практически полностью обусловлена радионуклидом ^{137}Cs . При этом следует учитывать, что в соответствии с современными подходами, по определению, при внутреннем облучении, накопленная за 50 лет доза формально приписывается году, в котором произошло поступление. В действительности же, в данном случае, доза внутреннего облучения, накопленная в течение первого года после поступления, ненамного превысит 40 мЗв.

Таким образом, в результате проведенных биофизических обследований больной С., участницы своевременно зарегистрированного инцидента с алиментарным поступлением радиоцезия на производстве, были оценены уровни поступления и ожидаемой эффективной дозы. Установлено, что положение о предельных значениях основных нормируемых величин «20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год», содержащееся в таб. 3.1 п 3.1.2 НРБ-99/2009 [15], не нарушается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснюк В.И., Яценко В.Н., Касьмова О.А. и соавт. Об эффективности ферроцина при инкорпорации цезия. // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2011 г. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011, С. 232.
2. Краснюк В.И., Яценко В.Н., Касьмова О.А. и соавт. Поступление цезия и стронция в организм человека в результате несчастного случая на производстве // Материалы X Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 6–8 декабря 2011 г. — М.: Изд-во «Дельта», 2011, С. 257–258.
3. ISO 20553:2006. Radiation protection — Monitoring of workers occupationally exposed to a risk of internal contamination with radioactive material. — Geneva: ISO, 2006, 22 pp.
4. Цезий-137. Спектрометрический метод определения активности в теле человека. Стандарт ГНЦ РФ-ИБФ СТП 2.6.1.018-99. — М.: ГНЦ-ИБФ, 1999, 13 с.
5. ГСИ. Активность радионуклидов в объемных образцах. Методика выполнения измерений на гамма-спектрометре: рекомендация. — М.: ВНИИФТРИ, 1991, 18 с.
6. Методика измерения активности радионуклидов с использованием сцинтилляционного бета-спектрометра с программным обеспечением «Прогресс» — М.: ФГУП «ВНИИФТРИ», 2004, 27 с.
7. МУК 2.6.1.06-2005. Методика выполнения измерений активности стронция-90 в моче при аварийных ситуациях на бета-спектрометрических комплексах с пакетом программ «Прогресс». — М.: ФГУП ГНЦ-ИБФ, 2005, 17 с.
8. МУК 2.6.1.059-2004 / ФР.1.31.2011.10342. Методика выполнения измерений активности урана спектрометрическим методом после экстракционно-хроматографического выделения из проб мочи. Методические указания по методам контроля. — М.: ФГУП ГНЦ-ИБФ, 2005, 28 с.
9. МУК 2.6.1.020-07 / ФР.1.31.2011.10344. Рекомендации. Методика выполнения измерений активности плутония радиометрическим методом после экстракционно-хроматографического выделения из проб мочи. Методические указания по методам контроля. — М.: ФГУП ГНЦ-ИБФ, 2005, 20 с.
10. *Ishigure N., Matsumoto M., Nakano T., Enomoto H.* Development of software for internal dose calculation from bioassay measurements. // *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2004, **109**, No. 3, P. 235–242.
11. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides — Part 1. ICRP Publication 56. // *Ann. ICRP*, 1990, **20**, No. 2, 122 pp.
12. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30 — Part 1. // *Ann. ICRP*, 1979, **2**, No. 3/4, 116 pp.
13. Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 68. // *Ann. ICRP*, 1994, **24**, No. 4, 83 pp.
14. ICRP CD1. Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. // *Ann. ICRP*, 1996, **26**, No. 1, 91 pp.
15. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009, 100 с.

Поступила: 10.12.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

Гребенюк А.Н., Сидоров Д.А., Башарин В.А. и соавт.
Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф:
Учебник для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических
вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. – Т. 1. Безопасность
жизнедеятельности. – СПб.: ВМедА, 2014, 220 с.

Grebenyuk A.N., Sidorov D.A., Basharin V.A. et al.

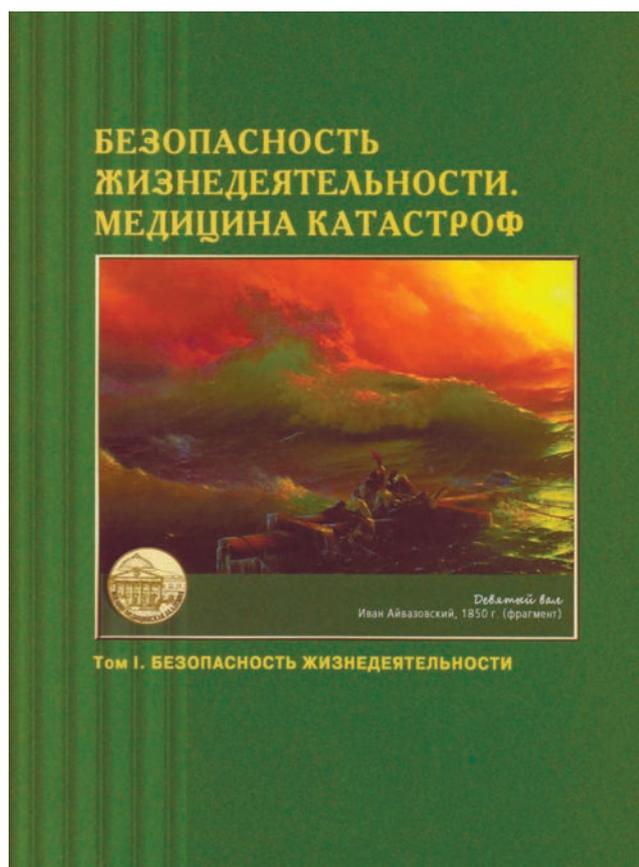
Life Safety. Disaster Medicine: A textbook for students of medical and
pharmaceutical universities (faculties). Ed. A.N. Grebenyuk. – Part 1. Health
and Safety. – Saint-Petersburg, Military Medical Academy, 2014, 220 pp.

Учебник подготовлен в соответствии с учебной программой и тематическим планом изучения учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф». В нем изложены методологические и правовые основы безопасности жизнедеятельности, понятие о национальной безопасности, сведения о чрезвычайных ситуациях и единой госу-

дарственной системе предупреждения и ликвидации их последствий, мероприятия защиты от вредных и опасных факторов природного и техногенного происхождения, основы организации медико-психологического обеспечения, подходы к обеспечению безопасности жизнедеятельности в медицинских организациях. Учебный материал приведен в 21 главе, каждая из которых завершается вопросами для контроля полученных знаний. Для облегчения восприятия изложенного материала учебник иллюстрирован 34 таблицами и 35 рисунками. Завершает учебник список основной и дополнительной литературы, необходимой для подготовки к занятиям.

Авторами учебника являются сотрудники кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии. В качестве рецензентов выступили заведующий кафедрой организации и тактики медицинской службы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор А.М. Шелепов и профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова доктор медицинских наук доцент А.А. Тимошевский.

Учебник предназначен для курсантов и студентов факультетов подготовки врачей Военно-медицинской академии, а также для студентов других медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Кроме того, он может использоваться в практической деятельности врачей различных специальностей в качестве руководства для обеспечения безопасности медицинского персонала и пациентов.



Гребенюк А.Н., Сидоров Д.А., Давыдова Е.В. и соавт.

Практикум по безопасности жизнедеятельности и медицине катастроф: Учебное пособие для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. — СПб.: ВМедА, 2014, 190 с.

Grebenyuk A.N., Sidorov D.A., Davydova E.V. et al.

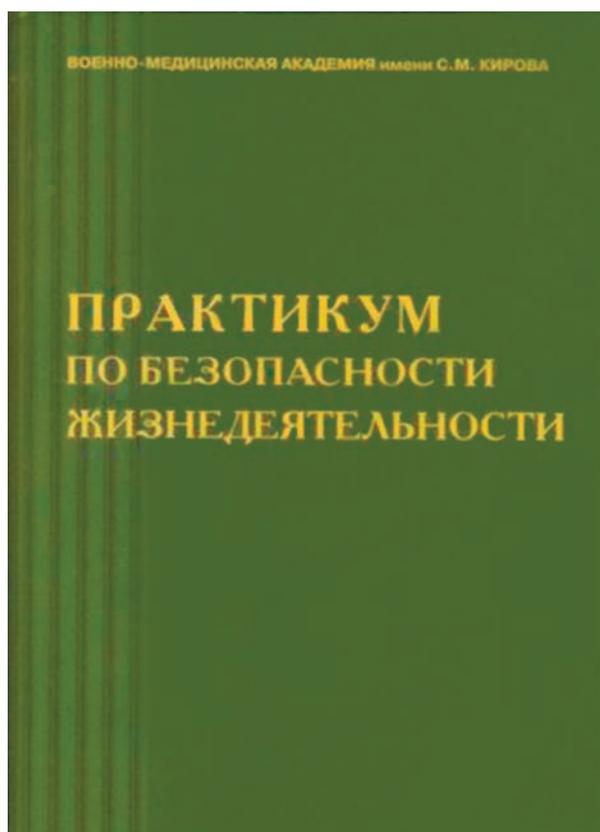
Workshop on life safety and disaster medicine: A manual for students of medical and pharmaceutical universities (faculties). Ed. A.N. Grebenyuk. — Saint-Petersburg, Military Medical Academy, 2014, 190 pp.

Практикум подготовлен в соответствии с учебной программой по безопасности жизнедеятельности и медицине катастроф для студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). В нем изложено содержание учебных занятий, вопросы для подготовки к занятиям, практические работы, ситуационные задачи и рекомендуемая литература по

всем предусмотренным программой темам учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф», изучаемым в 3-4 семестрах обучения. Справочный материал в Практикуме сведен в 35 таблиц, 15 рисунков и 10 форм (бланков) официальных документов.

Авторами Практикума являются сотрудники кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии: А.Н. Гребенюк, Д.А. Сидоров, Е.В. Давыдова, Н.В. Аксенова, В.А. Башарин, К.П. Головкин, В.В. Зацепин, Н.А. Игонина, В.В. Конев, М.А. Луцык, Н.Ф. Маркизова, Ю.И. Мусийчук, В.А. Мясников, Т.М. Новикова, Е.В. Полозова, Т.Н. Преображенская, В.Л. Рейнюк, В.М. Рыбалко, Н.А. Смирнов, О.Ю. Стрелова, Р.А. Шаров, Ю.В. Шилов. В качестве рецензентов выступили заведующий кафедрой организации и тактики медицинской службы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор А.М. Шелепов и профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова доктор медицинских наук доцент А.А. Тимошевский.

Практикум предназначен для курсантов и студентов факультетов подготовки врачей Военно-медицинской академии, а также для студентов и преподавателей других медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Он также может использоваться в практической деятельности врачей различных специальностей в качестве практического пособия для обеспечения безопасности медицинского персонала и пациентов.



**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ
В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ»**

1. Для опубликования принимаются статьи по всем разделам медицинской радиологии и радиационной безопасности. Статьи могут быть экспериментальными или клиническими, теоретическими или концептуальными, обзорными по материалам литературы, дискуссионного, исторического или хроникального характера, информацией о проблемах медицинской радиологии и радиационной безопасности, а также в виде рецензий, хроники и т.п.

2. Редакция использует электронный документооборот. Наряду с присылкой статей по обычной почте в виде бумажного варианта + электронного текста на дискетах/компакт дисках, их можно присылать по электронной почте: medradiol@fromru.com. Однако, если в статье имеются цветные иллюстрации, то желательно их представить в цвете в бумажном варианте, т.к. это облегчит работу рецензента и редактора.

3. Рекомендуются использовать редактор *Word for Windows*, **обязательно сохранять документ в формате Document Word 97–2003** (выполняется через команду *save as* -> выбрать требуемое расширение из выпадающего меню); шрифт *Times New Roman* 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см устанавливается командами компьютера: «Формат – Абзац – Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов; поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

4. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится, шрифт жирный). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1,2} и т.д., которая воспроизводится перед названием соответствующих учреждений.

Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**. Затем через одну строку на английском языке – **инициалы авторов и фамилии** и еще через строку – **название статьи строчными буквами**; все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв. Далее через три строки – ключевые слова, сначала на русском, затем – на английском языке:

Ключевые слова: [сами слова светлым курсивом].

Пустая строка

Key words: [сами слова светлым курсивом]

Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих) и адрес электронной почты ответственного автора.

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии всех соавторов и их инициалы, а также наименование учреждения на английском языке. Фамилии и имена (для нас важны инициалы) на английском языке могут быть написаны несколькими способами, но редакция хотела бы отразить Ваше предпочтение. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименованию, указанному в Уставе. Сама редакция не может сделать адекватный перевод наименования, например, из-за того, что различные учреждения, которые по-русски называются «Научный центр», в одних случаях называют по-английски как *Scientific Center*, в других — как *Research Center*; в названиях используется как американское написание *Centre*, так и английское — *Center*.

Внизу страницы приводятся данные для связи с автором/авторами при решении редакционных вопросов: фамилия, имя и отчество ответственного автора/авторов, почтовый адрес с индексом, номера телефонов и обязательно адрес/адреса электронной почты. **Эта информация предназначена только для редакции.**

5. На второй странице (уже пронумерованной) располагается реферат на русском языке.

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Выводы:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы. Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию и **иметь объем не более одной страницы текста** через полтора интервала. При превышении этого объема реферат будет направляться на переделку.

6. На третьей странице располагается реферат на английском языке, причем буквального соответствия английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

7. Текст статьи начинается на четвертой странице. Статьи экспериментального, клинического или теоретического плана, как правило, не должны превышать в целом 15 страниц, обзоры – в целом 25 страниц. Статьи экспериментального или клинического характера имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт полужирный**, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы (по пунктам 1, 2, 3 ...)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (прописные буквы, шрифт обычный).

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела **Материал и методы**.

Обзоры литературы имеют: **Введение**, **Разделы** по отдельным обсуждаемым вопросам и **Выводы**. Вместо реферата приводится **СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS)** со списком этих разделов. Количество литературных ссылок в оригинальных статьях не должно превышать 10–15, в обзорах – 50–60.

Следует различать длинное тире «—», тире «-» и дефис «-» (в составных словах). Длинное тире — это то, что авторы используют как тире, короткое тире ставится только между числами, например, 3–4 мес, дефис используется в составных словах. Для ввода длинного тире используйте сочетание клавиш Ctrl+Alt + тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для ввода тире — сочетание клавиш Ctrl + тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для ввода дефиса (-) — знак на основной или на правой цифровой клавиатуре.

8. Слово Таблица, например, таблица 1, располагают над таблицей у левого поля светлым курсивом. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «—», а не «-». Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании**: (Слово Примечание с прописной буквы, шрифт полужирный), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Текст самого примечания — светлый, без подчеркивания. Все формулы должны

быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки. Каждую таблицу и каждый рисунок приводят на отдельной странице.

9. Графики и диаграммы принимаются к печати в MS Excel или как диаграммы Word. Редакция постарается воспроизводить в журнале цветные графики и иллюстрации. Во всех случаях диаграммы и графики следует размещать на белом поле.

Цветные рисунки, фотографии с высоким разрешением в форматах tiff/jpeg/png/gif должны быть приложены отдельными файлами, а не только вставлены в документ Word. Обозначьте для верстальщика верх и низ фотографии, если это может представлять трудности при верстке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Фрагменты рисунка должны помечаться строчными буквами кириллицы: а, б, в, г. Номера и подписи ко всем рисункам обязательно повторяются на отдельной странице. Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке. На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 4 или табл. 2.

10. **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** размещается после текста статьи и формируется в виде библиографических ссылок **в порядке их упоминания** в тексте, безотносительно того, на каком языке они написаны. При наличии четырех авторов упоминайте всех, а при большем числе — только первых трех и далее пишете: *и соавт.* или *et al.* Затем следуют название работы и библиографические данные. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью. После названия журнала указывают год, **том** (полужирным прямым, буквы Т. или Vol. не пишутся), номер журнала (не в скобках), начальная и конечная страницы цитируемой статьи, разделенные тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертаций и т.п. указывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника курсивом пишут инициалы и фамилию редактора или составителя.

Просьба внимательно следить за правильной постановкой специфических знаков (точка, тире, двоеточие, запятая, две косые черты, пробелы и др.), кратким обозначением страницы: с. — при указании общего объема публикации, С. — при указании конкретных страниц документа в публикации; обозна-

чения Вып., знак № (для работ на русском языке), No. (для работ на иностранных языках, т.к. латинская раскладка клавиатуры не имеет знака №), С. и с. пишутся отдельно от числа. Следуйте примерам:

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1996, **41**, № 6, С. 14–17.

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Колодийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина, 2000, 820 с.

Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода. // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. *М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского*. – М.: Медицина, 1997, С. 246–260.

Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук, 2007, 32 с.

Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation. // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by *T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii*. – Kyoto: Health Research Foundation, 1992, P. 172–175.

Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health. // Lancet, 1999, **109**, Suppl. 3, No. 5, P. 2–5.

Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. – Hiroshima: RERF, 1992, 87 pp.

World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. – Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

При ссылке на наш журнал требуется указывать его том. Напоминаем тома по годам: 1980 – **25**; 1981 – **26**; ... 2008 – **53**; 2009 – **54**; 2010 – **55**; 2011 – **56**; 2012 – **57**; 2013 – **58**; 2014 – **59**.

Для отправки материала в редакцию по электронной почте рекомендуется создать отдельную папку, в которой находятся файл статьи (формат doc) и файлы рисунков (форматы gif/tiff/png/jpeg). Перед отправлением по электронной почте папку нужно сжать архиватором zip. Высылать сразу всю архивированную папку.

11. Принятые в журнале сокращения и символы соответствуют существующим стандартам. Допускаются и другие сокращения. **Обращаем внимание на отсутствие точек после большинства сокращений.**

Общие сокращения: год – г., годы – гг.; тысяча – тыс.; абсолютная единица – абс. ед.; другие – др.; единицы – ед.; область – обл.; сборник – сб.; книга – кн.; смотри – см.; то есть – т.е.; так как – т.к.; и так далее – и т.д.; тому подобное – т.п.; часть – ч.; экземпляр – экз.; объемные проценты – об. %;

но месяц – мес; неделя – нед; сутки – сут; час – ч; минута – мин; секунда – с; килограмм – кг; грамм – г; миллиграмм – мг; микрограмм – мкг; литр – л;

миллилитр – мл; микролитр – мкл; километр – км; метр – м; сантиметр – см; миллиметр – мм; микрометр – мкм; нанометр – нм; миллиард – млрд; миллион – млн; молярность раствора (при цифре) – М, mM; район – р-н; температура – 42 °С или 315 К (раздельно от числа, как и обозначение процентов %); паскаль – Па; килоом – кОм; вольт – В; киловольт – кВ; ампер – А; миллиампер – mA; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км² даются с использованием косой черты.

Радиационная физика: беккерель – Бк; мегабеккерель – МБк; килобеккерель – кБк; грей – Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи), а также системной единицы поглощенной дозы сГр не рекомендуется; зиверт – Зв; миллизиверт – мЗв; тесла – Тл; электронвольт – эВ; килоэлектронвольт – кэВ; мегаэлектронвольт – МэВ; символы радионуклидов пишутся как ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (m – латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs¹³⁷, Tc^{99m}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; допускается написание с использованием греческого алфавита – γ-облучение, β-излучение, α-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах – кВп; слой половинного ослабления – СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучение с максимальной энергией 6 МэВ; фотоэлектронный умножитель – ФЭУ; полупроводниковый детектор – ППД; термолюминесцентный детектор (дозиметр) – ТЛД; ИК – инфракрасный; УФ – ультрафиолетовый; ВЧ – высокочастотный; СВЧ – сверхвысокочастотный; атомная электростанция – АЭС.

Лучевая диагностика: УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; КТ (РКТ) – компьютерная томография (рентгеновская компьютерная томография); цифровая субтракционная (разностная) ангиография – ЦСА; усилитель рентгеновского изображения – УРИ; приборы с зарядовой связью – ПЗС (например, цифровой детектор рентгеновского излучения на основе ПЗС-матрицы); металл-оксид-полупроводник – МОП (например, МОП-конденсатор); электронно-оптический преобразователь – ЭОП; экспозиция измеряется в единицах мАс; система архивирования и передачи изображений – САПИ (в английской транскрипции – PACS).

Ядерная медицина: однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ; комбинированный ОФЭКТ/КТ-сканер; позитронная эмиссионная томография – ПЭТ; радиоиммунологический анализ – РИА; гамма-камера, гамма-томограф; радионуклидная диагностика – РНД; кривая «время–активность»; радионуклидная те-

рапия – РНТ; радиофармпрепарат – РФП; функция передачи модуляции – ФПМ; пространственное разрешение измеряется в единицах мм FWHM (полная ширина на половине высоты пика функции чувствительности точечного источника излучения); фтордезоксиглюкоза – ФДГ.

Радиобиология: относительная биологическая эффективность – ОБЭ; линейная передача энергии – ЛПЭ; кумулятивный радиационный эффект – КРЭ; коэффициент кислородного усиления – ККУ; ФИД – фактор изменения дозы; дезоксирибонуклеиновая кислота – ДНК; рибонуклеиновая кислота – РНК; линейно-квадратичная модель – ЛКМ; летальная доза – ЛД; острая лучевая болезнь – ОЛБ; хроническая лучевая болезнь – ХЛБ; зависимость «доза–эффект».

Лучевая терапия: лучевая терапия – ЛТ; интраоперационная лучевая терапия – ИОЛТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения и лучевая терапия с управлением по изображениям – вместо русских аббревиатур повсеместно используются английские аббревиатуры IMRT и IGRT соответственно; суммарная очаговая доза – СОД; разовая очаговая доза – РОД; расстояние источник – поверхность – РИП; многосептковый коллиматор – МЛК; фактор время – доза – фракция – ВДФ; гистограмма «доза – объем» – ГДО. Не рекомендуется использовать единицы сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

Радиационная безопасность: радиационная безопасность – РБ; радиоактивные отходы – РАО; минимально значимая активность (на рабочем месте) – МЗА; радиационная авария – РА; нормы радиационной безопасности – НРБ; санитарные правила и нормы – СанПиН; источник ионизирующего излучения – ИИИ.

Общая медицина: центральная нервная система – ЦНС; артериальное давление – АД; ишемическая болезнь сердца – ИБС; объем циркулирующей крови – ОЦК; скорость оседания эритроцитов – СОЭ; электрокардиограмма – ЭКГ.

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле неизвестны большинству читателей журнала. Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи. Употребление любых, даже общепринятых, сокращений в названии статьи недопустимо.

Общее количество сокращений в статье не должно быть более 5.

12. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. У среднеквадратического отклонения или ошибки среднего не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности (ошибке) среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний: 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му; 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п. МечеНый препарат, но мечеННый техничеМ-99m (например) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) – только через точку.

13. СтилЬ изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

Журнал «Медицинская радиология и радиационная безопасность», издаваемый с 1956 г. и распространяемый как по подписке, так и через Книжную палату, является открытым научным журналом и включен в перечень ВАК ведущих научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.

Редакция журнала сообщает, что она не несет ответственности за информацию, представленную авторами, возможно, содержащую сведения, составляющие гостайну или ограниченного распространения, а также сведения конфиденциального характера или научно-технические достижения, которые могут составить предмет изобретения или ноу-хау.

В случае каких-либо затруднений при пересылке рукописи статьи звоните в редакцию по тел. 8-499-190-95-51 (Эмме Саркисовне Зубенковой).

Rules for Authors of Papers to be Published in Journal of Medical Radiology and Radiation Safety

1. Papers on all areas of medical radiology and radiation safety are acceptable for publication. Papers can be experimental, clinical, theoretical or conceptual ones as well as reviews of literature of discussible, historical or chronicle character and information on issues of medical radiology and radiation safety; overviews or chronicles are acceptable too.

2. Papers should be sent in two hard copies printed in 1.5 line spacing (**obligatory!**) and as files recorded on CD or 3.5" diskette. Besides, to preserve the diskette damage, the folder named DUBL (duplicate) should be present on the diskette and contain all files as well (files can be compressed by archiving software to save the disk space). The outer surface of the diskette should be inscribed by the family name of the first author and paper title. The e-mailing of the paper is possible.

3. The word processor software of *Word for Windows* is recommended (save as Version Document Word 97–2003); the font of *Times New Roman 12 regular* and 1.5 line spacing are recommended. The paragraph spacing of 0.6 cm should be pre-established applying "Format – Paragraph – Paragraph Spacing". The left margin levelling of the page text should be done without word's breaks; document margins are 2 cm. Dots at the end of headers (including author family names) as well as at the end of separate sentences (headers of tables, pictures, picture inscriptions etc.) should not be placed. The long ("—") and short ("–", in multiple part word) dashes should be distinguished. To input long dash, please, use combination of buttons "Ctrl" and upper right button of "–" on the keyboard. All syntax signs should be followed by space.

4. Papers of experimental or clinical character should have the following parts (no dots after part titles, levelling on left margin, **bold font** of 12):

Introduction

Material and methods

Results and discussion

Conclusions (list of items)

LITERATURE REFERENCES (upper case letters, font 12 regular, left margin levelling).

Papers of theoretical and conceptual character usually do not have section of **Material and methods**.

Literature reviews have:

Introduction

Sections on separate issues under discussion and

Conclusions.

Instead of abstract, the **CONTENTS** should be provided and include list of these sections.

5. The first page of the paper (no number) should be started from **initials and family names of authors** (this very order); the endpoint dot is absent and the bold font is used. In one line spacing, the upper case letters should be used to print the **TITLE OF THE PAPER**. The next items (in one line spacing) are initials and family names of authors (in English) and (after one more line spacing) the title of paper (in English) written in upper case letters. Than (after three lines spacing) keywords (in Russian and in English) should be provided:

Keywords: [in light *italic* font] (in Russian)

Empty line

Keywords: [in light *italic* font] (in English)

In the bottom of page the name(s) of institution(s) should be provided (obligatory for all employees). If co-authors are affiliated by different institutions, the footnote ^{1,2} etc. should be put at the end of co-author family name with correspondent link number at the beginning of the institution name. The mail address of each institution is not obligatory. Only the e-mail address is obligatory.

Please, note the necessity to write family names and initials of all co-authors and institution name in English. Family names and first names (editors are interesting in initials only) in English can be written in different ways and editors would like to keep the spelling of your preference. The name of the institution in English should be the official name established by the Statute of your institution. Editors are not always able to make the adequate translation of this name, for instance, because different institutions named in Russian as "Scientific Center" can have English names of "Research Center", and American spelling of "Centre" is also possible.

At the bottom of the page the author communication information should be provided to solve the editorial issues: mail address (including post index), numbers of

telephone (including home telephone number), facsimile and e-mail address (obligatory!)

6. On the second page (with page number) the Russian language abstract should be placed.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

The names of abstract parts should be underlined. After the colon the text should start from Upper case letter. The abstract should contain the essence of work done as well as the major numerical information; the size of the abstract should be less than one page (1.5 line spacing).

7. The third page should contain the abstract text in English; the exact correspondence of Russian and English texts of the abstract are not required.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

8. The paper body text should be started at page 4. The marks of first inclusion of reference to picture or table should be put on the page margins.

All formulae should be composed using mathematical editor of Word MS Equation. Formula numbers should be written in regular font at the right side of the manuscript and put in round brackets. Each table and each picture should be provided in separate page without page number.

The words of *Table 1* should be written in light italic and placed at the left above the table. The next line should contain the topical name of the table (in bold lower case letters) with central levelling; the table cells should not be shaded. The decoding of symbols and/or acronyms given in the table should be done by **Note:** (started from the upper case letter and written in bold font), which should be placed under the left lower corner of the table. The note text should not be underlined. If the table cell(s) does not contain any data the long dash “—” should be placed (no short dash “-” should be placed).

9. All graphs and diagrams in the picture are accepted in black – white or colour and they should be done applying MS Excel or MS Word diagrams. The grey or colour scale pictures and photographs of good clarity and contrast and resolution of 300 pixels/inch at least should be saved in tiff/jpeg/png/gif format and attached as separate files (pictures should not be placed just into the Word document!). All inscriptions on pictures, graphs and diagrams (including coordinate axis inscriptions)

should be done in Russian only. It is recommended not to overload pictures with inscriptions in picture field: it is preferable to number different elements of image and decode these numbers in the picture underneath text. Similar fragments of the picture should be marked by lower case Cyrillic letters: *a, b, c* etc.; picture files can be compressed by common used archive software. Picture printouts should be numbered using soft pencil. The underneath texts of the pictures should be placed in the separate page according to the picture numbering order. The text reference to the pictures and tables should be as follows: Fig. 11 and Table 4.

10. LITERATURE REFERENCES should be placed after the body text. Since 2008 this list is formatted as the numbered list of bibliography references **in the reference order** in the body text of the paper irrespectively to their language of quoting or inscription. Family names and initials of authors (this very order) are in italic. In case of four and more authors only 3 first authors should be written and *et al* should be added. Than the title of paper and bibliography data should be provided. The name of periodical publication (journal) or compendium should be preceded by // (double slash). Journals should be named according to common used acronyms; monographs and compendium names should be given in full. After the name of journal the year, **volume** (bold regular font, “Vol.” should not be written), number of issue (no brackets), initial and final page numbers of quoted paper (separated by long dash and without spacing) should be given. The name of monograph, separate report, dissertation etc. should be followed by the place of publishing, publisher or organization, and the year of publication. The name of the compendium should be followed by the family name and initials of the editor or compiler.

LITERATURE REFERENCES should be composed, if possible, applying the automated computerized numbering; the numbers should be placed into square brackets within the paper body text for reference.

Please, be attentive with proper punctuation (dot, dash, colon, comma, double slash, spacing etc.) and page symbol (pp. when indicating to the total number of pages in the publication and P. when indicating specific pages in the publication) and signs of Issue, No. (for English language keyboards without Russian sign of number); P. and p. are written separately from the following number. Please, follow to the examples below:

Ivanov I.A., Petrov P.A., Nikitenko N.A. et al. Radiation therapy of oesophagus cancer. // Med. Radiol. and Radiat. Safety, 1996, **41**, No. 6, P. 14–17.

Ivanov I.A., Petrov P.A., Nikitenko N.A., Kolomijcev N.P. Stress of Paper Preparation. – St.Pb.: Medicina, 2000, 820 pp.

Liaginskaya A.M., Romanova L.K., Pokrovskaya M.S. Hazards of foetus irradiation. // In: “Reproductive health of female and offspring in radioactive contaminated regions”. Ed. by: M.Ya. Fedorov, V.I. Krasnopolsky. – M.: Medicina, 1997, P. 246–260.

Karavaev P.I. Topometrical preparation of oncological patients for conformal irradiation. – M.: Abstract of Ph.D. Thesis, 2007, 32 pp.

Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation. // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, I. Ishii – Kyoto: Health Research Foundation, 1992, P. 172–175.

Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health. // Lancet, 1999, **109**, Suppl. 3, No. 5, P. 2–5.

Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. – Hiroshima: RERF, 1992, 87 pp.

World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. – Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

When referencing to our journal it is necessary to write its volume referenced. Please, see below volume numbers according to years:

2008 – Vol. **53**; 2009 – Vol. **54**; 2010 – Vol. **55**; 2011 – Vol. **56**; 2012 – Vol. **57**; 2013 – Vol. **58**; 2014 – Vol. **59**.

For German language journals, please, use Bd. (Band) – volume, H. (Heft) – part (issue) and S. (Seite) – page.

11. The accepted abridgements, acronyms and symbols correspond to existing standards. Other abridgements are permitted. Please, note the absence of dots after the majority of abridgements.

General: year – y. (with dot); years – yy. (with dot); month – mo; week – wk; day – d; hour – h; minute – min; second – s; kilogram – kg; gram – g; milligram – mg; microgram – μ g; litre – L; millilitre – mL; microliter – μ L; kilometre – km; metre – m; centimetre – cm; millimetre – mm; micrometre – μ m; nanometre – nm; billion – bn; million – mn; thousand – th. (with dot); absolute unit – abs. unit; units – u.; molarity of the solution (after the number) – M, mM; region – reg.; compendium – comp.; that is – i.e.; and so on – etc.; part – p.; volumetric percentage – vol. % (with dot); temperature – 42 °C or 315 K (separately from the number as same as percentage, %); pascal – Pa; kilohm – kOhm; volt – V; kilovolt – kV; amper – A; milliamper – mA;

fractions like nmol/L, mg/kg, MBq/km² are written with dash.

Radiation physics: becquerel – Bq; megabecquerel – MBq; gray – Gy; application of non-SI units of radioactivity, curie (Ci), millicurie (mCi), microcurie (μ Ci) is not recommended; sievert – Sv, millisievert – mSv; tesla – T; electronvolt – eV, kiloelectronvolt – keV, megaelectronvolt – MeV; radionuclide symbols are written as ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (“m” is Latin!) or cesium – 137, technetium – 99m but not like Cs¹³⁷, Tc^{99m}; gamma radiation, beta particles, alpha particles – Greek letters are permitted; potential on X ray tube in peak kilovolts – kVp; half attenuation layer – HAL; 6 MV bremsstrahlung radiation but bremsstrahlung radiation of 6 MeV maximum energy; photoelectric multiplier – PEM; semiconductor detector – SCD; thermoluminescent dosimeter – TLD; IR – infrared; UV – ultraviolet; HF – high frequency; UHF – ultrahigh frequency; nuclear power plant – NPP.

Diagnostic radiology: USI – ultrasound imaging; MRI – magnetic resonance imaging; MRS – magnetic resonance spectrometry; ESR – electron spin resonance; X-ray CT – computer tomography (X ray computer tomography); digital subtraction angiography – DSA; X ray image amplifier (IA); devices with charge sensitive response – CCD (for instance, digital X ray detector with CCD matrix); metal – oxide – semiconductor – MOS (for instance, MOS capacitor); electronic optical transformer – EOT; exposition is measured in mAs; picture archive and communication system – PACS.

Nuclear medicine: single photon emission computer tomography – SPECT; positron emission tomography – PET; radioimmunological assay – RIA; gamma camera, gamma tomography machine; radionuclide diagnosis – RND; radionuclide therapy – RNT; radiopharmaceutical agent – RPA, modulation transfer function – MTF; spatial resolution is measured in mm of FWHM (full width at half maximum of sensitivity function peak for point radiation source); fluoride desoxiglucose – FDG.

Radiobiology: relative biological efficiency – RBE; linear energy transfer – LET; cumulative radiation effect – CRE; oxygen amplification factor – OAF; deoxyribonucleic acid – DNA; ribonucleic acid – RNA; linear quadratic model – LQM; lethal dose – LD; acute radiation syndrome – ARS, chronic radiation disease – CRD.

Radiation therapy: radiation therapy – RT; intraoperational radiation therapy – IORT; intensity modulated radiation therapy and image guided radiation therapy – IMRT and IGRT; total focal dose – TFD; single focal dose – SFD; source to skin distance – SSD; multileaf collimator – MLC; dose – time fractionation factor – DTF; dose – volume histogram – DVH. It is not

recommended to use centigray (cGy) and centisievert (cSv) units, Gy and Sv or mGy and mSv should be used instead.

Radiation safety: radiation safety – RS; radioactive waste – RW; minimal significant activity (at the workplace) – MSA; radiation accident – RA; radiation safety standards – RSS; sanitary rules and norms – SRN; ionizing radiation source – IRS.

General medicine: central nervous system – CNS; arterial tension –AT; ischemic cardiac disease – ICD; circulated blood volume – CBV; erythrocyte sedimentation rate – ESR; electrocardiogram – ECG.

Non-standard acronyms should be avoided, when authors consider them as common used but they are not familiar to the journal audience majority. The abridgement should be introduced in brackets only at first inclusion of this term in the abstract and/or in the paper body text. The application of any (even common used) acronyms is not permitted in the title of paper.

12. Leave only significant numbers. For instance, if the expected number of disease cases is 7.2 and only 11 cases were observed, than their ratio is expressed as 1.53 or even 1.5 but not as 1.5277. The average quadratic deviation and average error should not have more numbers after comma if compared to the average. Please, give the name of statistical criterion when making the confidence judgement.

Several reminders:

3rd, 5th, 7th and 8th positions; third, fifth, seventh and eighth positions

5 litres, 20 per cents; it is not recommended to write “in twenty five patients”, “for thirty five cases” etc.

“Label agent” but “technetium-99m labelled agent”

“One digit” numbers below 10 are recommended to write in words not in signs. Decimal fractions in the abstract and main text (including those in tables and pictures) should be separated by comma in Russian and dot in English abstract.

13. The style of the paper material presentation should correspond to generally accepted literature language norms. Please, read thoroughly the paper text before dispatching it to the journal and correct all revealed mistakes. Please, put the special attention to punctuation.

If reviewers or editors propose to revise the paper, the written review with comments will be sent to author. The revised copy of the paper should be sent to journal on new diskette and in a hardcopy.

In case of any difficulties of the paper formatting, please, take the recent year issue of the journal as the template or call to editors: telephone number: +7(499) 190 9551.