

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)
FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditinskaiia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2017

Том 62

№ 6

Периодический научный журнал. Издается с 1956 года
Periodical scientific journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of VAK (Higher Attestation Commission) of the leading
peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI),
размещенный на платформе Web of Science

The journal entered the Russian Science Citation Index (RSCI),
hosted on the Web of Science platform

Москва
Moscow

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год
ISSN: 1024-6177

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Главный редактор В.В. УЙБА – д.м.н., проф.

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; Р.М. Алексахин – д.б.н., проф., академик РАН; Р.В. Арутюнян – д.ф.-м.н., проф.;
А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.; В.Ф. Де-
мин – д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; С.И. Иванов – д.м.н., проф.; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – PhD, проф., США; В.Б. Назаров – д.б.н., к.х.н., зам. главного редактора;
Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный и выпускающий редактор; К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов;
А.С. Самойлов – д.м.н., зам. главного редактора; М.К. Сневе – PhD, Норвегия; С.И. Ткачев – д.м.н., проф.;
И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США; Н.К. Шандала – д.м.н.;
А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., член-корр. РАН; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
А.Х. Гонзалес – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., проф.;
В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН;
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., академик АН РА, Армения;
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; Г.М. Румянцева – д.м.н., проф.;
В.А. Саенко – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор А.С. Лунев

Адрес редакции журнала:

123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 16.11.2017. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956
Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology»
Frequency of publication: six issues per year
ISSN: 1024-6177

The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia FMBA of Russia

Editor in Chief Vladimir Uiba – Dr. Sc. Med., Prof.

Editorial Board:

G. M. Avetisov – Dr. Sc. Biol., Prof.; R. M. Aleksakhin – Dr. Sc. Biol., Academician of RAS;
R. V. Arutyunyan – Dr. Sc. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sc. Med., Prof.; A. P. Biryukov – Dr. Sc. Med., Prof.;
A. Yu. Bushmanov – Dr. Sc. Med., Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sc. Biol., Prof.; V. F. Demin – Dr. Sc. Tech., Cand. Sc. Phys.-Math., Assistant
Prof.; S. I. Ivanov – Dr. Sc. Med., Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Prof.;
A. N. Koterov – Dr. Sc. Biol.; M. Markov – Prof., USA; V. B. Nazarov – Dr. Sc. Biol., PhD Chem., Deputy Chief Editor;
B. Ya. Narkevich – Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;
K. N. Nurlybaev – PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sc. Med., Deputy Chief Editor; M. K. Sneve – Norway;
S. I. Tkachev – Dr. Sc. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sc. Med., Prof.; P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA;
N.K. Shandala – Dr. Sc. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sc. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sc. Tech.

Editorial council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sc. Med., Prof., Corresponding Member of RAS; M. I. Balonov – Dr. Sc. Biol., Prof.;
A. J. Gonzalez – Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof.;
V. K. Ivanov – Dr. Sc. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin – Dr. Sc. Med., Prof., Academician of RAS;
P. K. Kazymbet – Dr. Sc. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sc. Med., Prof., Academician of ARA, Armenia;
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sc. Med., Associate Prof., Belarus;
G. M. Rumyantseva – Dr. Sc. Med., Prof.; V. A. Saenko – Dr. Sc. Biol., Associate Prof., Japan

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko
Technical Editor: A. S. Lunev

Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

The journal website: <http://www.medradiol.ru>

The annual subscription index Agency “Rospechat” – 71814

Signed to print 16.11.2017. Format 60 × 88/8

Offset printing. 13.5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC

123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2017

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Радиосенсибилизация опухолевых стволовых клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 с помощью никлозамида <i>В.Г. Шуватова, А.П. Кувырченкова, Ю.П. Сёмочкина, Е.Ю. Москалёва</i>
	12	Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 2: Патология легких крыс, индуцированная интратрахеальным введением диоксида плутония-239 <i>Е.С. Жорова, И.К. Беляев, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко, В.П. Сапрыкин, А.С. Самойлов</i>
	21	Сравнение эффектов комбинированных воздействий гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином на дрожжевые клетки и клетки млекопитающих <i>М.Д. Пронкевич, Е.С. Евстратова, С.В. Белкина, Ю.Н. Анохин, В.Г. Петин</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	28	Об установлении границ зон радиоактивного загрязнения в результате крупных радиационных аварий. Сообщение II. Принципиальный подход <i>А.М. Скоробогатов, М.Г. Герменчук, А.В. Симонов, О.М. Жукова, О.Н. Апанасюк</i>
	34	Радиологические аспекты обращения с жидкими радиоактивными отходами атомных станций <i>О.А. Кочетков, Е.А. Иванов, Д.А. Шаров</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	39	Рентгенофлуоресцентный анализ в диагностике рака щитовидной железы <i>В.Е. Зайчик, Г.А. Давыдов</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	46	Возможности использования «Натрия фторида, ¹⁸F» для диагностики опухолей в костях методом позитронной эмиссионной томографии (экспериментальное исследование) <i>А.А. Станжевский, Н.А. Костеников, О.Е. Клементьева, О.Ю. Миролюбова, Е.Г. Кованько, В.Ф. Дубровская, Ю.Р. Илющенко, О.В. Клестова</i>
	51	Влияние коррекции поглощения гамма-излучения при исследовании перфузии миокарда методом ОФЭКТ/КТ <i>Э.А. Хачирова, Л.Е. Самойленко, О.П. Шевченко</i>
ОБЗОР	58	Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с ⁶⁸Ga-PSMA-ингибиторами и их фармразработка <i>А.А. Ларенков, Г.Е. Кодина</i>
ХРОНИКА	75	Региональное совещание МАГАТЭ по обеспечению безопасности и качества в лучевой диагностике в рамках регионального проекта RER 9/135 «Укрепление радиационной защиты пациентов и контроль медицинского облучения» <i>А.С. Крылов, А.В. Басарболиев, К.А. Сергунова</i>
РЕЦЕНЗИЯ	78	Предисловие к книге «Радон: От фундаментальных исследований к практике регулирования» С.М. Киселев, М.В. Жуковский, М.В. Стамат, И.В. Ярмошенко. – Москва: Из-во «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. 2016. <i>Л.А. Ильин</i>
ЮБИЛЕЙ	80	К 95-летию Л.Д. Линденбратена
БИБЛИОГРАФИЯ	82	Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2017 году

CONTENTS № 6 – 2017

RADIATION BIOLOGY	5	Radiosensitizing Effect of Niclosamide on Cancer Stem Cells of the Human Mammary Adenocarcinoma MCF-7 Cell Line <i>V.G. Shuvatova, A.P. Kuvyrchenkova, Yu.P. Semochkina, E.Yu. Moskaleva</i>
	12	Plutonium-239 Dioxide in the Lung. Report 2: Pathology of the Lungs of Rats Induced by Intratracheal Injection of Plutonium-239 Dioxide <i>E.S. Zhorova, I.K. Belyaev, V.S. Kalistratova, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko, V.P. Saprykin, A.S. Samoylov</i>
	21	Comparison of the Combined Effects of Hyperthermia with Ionizing Radiation or Cisplatin on Yeast and Mammalian Cells <i>M.D. Pronkevich, E.S. Evstratova, S.V. Belkina, Yu.N. Anokhin, V.G. Petin</i>
RADIATION SAFETY	28	About Defining the Borders of Radioactive Contamination Zones as a Result of Large Radiation Accidents. Message II. The Principled Approach <i>A.M. Skorobogatov, M.G. Germenchuk, A.V. Simonov, O.M. Zhukova, O.N. Apanasyuk</i>
	34	Radiological Aspects of Liquid Radioactive Waste Management from Nuclear Power Plants Operation <i>O.A. Kochetkov, E.A. Ivanov, D.A. Sharov</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	39	X-Ray Fluorescence Analysis in the Diagnosis of Thyroid Cancer <i>V.E. Zaichik, G.A. Davydov</i>
NUCLEAR MEDICINE	46	Possibilities of Using “Sodium Fluoride, F” for Diagnostics of Bone Tumors by Positron Emission Tomography (Experimental Study) <i>A.A. Stanzhevsky, N.A. Kostenikov, O.E. Klementyeva, O.Yu. Mirolyubova, E.G. Kovan’ko, V.F. Dubrovskaya, Yu.R. Iliushchenko, O.V. Klestova</i>
	51	Effect of Correction of Gamma-Radiation Absorption in the Study of Myocardial Perfusion by SPECT/CT <i>E.A. Khachirova, L.E. Samoylenko, O.P. Shevchenko</i>
REVIEW	58	Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with ⁶⁸Ga-PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development <i>A.A. Larenkov, G.E. Kodina</i>
CHRONICLE	75	Technical Cooperation Meeting on Safety and Quality in Diagnostic Imaging within IAEA Project RER9/135 – Strengthening Radiation Protection of Patients and Medical Exposure Control <i>A.S. Krylov, A.V. Basarboliev, K.A. Sergunova</i>
REVIEW	78	Kiselev S.M., Zhukovsky M.V., Stamat I.P., Yarmoshenko I.V. Radon: From fundamental research to regulation practice. – Moscow: Publishing house «FGBU SRC Burnasyan FMBC». FMBA of Russia. 2016. <i>L.A. Ilyin</i>
JUBILEE	80	On the 95th anniversary of L.D. Lindenbraten
BIBLIOGRAPHY	82	Index of papers, published in 2017 issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal

DOI 10.12737/article_5a251c065ed543.22688556

В.Г. Шуватова, А.П. Кувырченкова, Ю.П. Семочкина, Е.Ю. Москалёва
РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ MCF-7 С ПОМОЩЬЮ НИКЛОЗАМИДА

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва. E-mail: shuvatova.vg@gmail.com

В.Г. Шуватова – инженер-исследователь; А.П. Кувырченкова – лаборант-исследователь; Ю.П. Семочкина – лаборант-исследователь; Е.Ю. Москалёва – в.н.с., д.б.н., проф.

Реферат

Цель: Изучить влияние никлозамида на радиочувствительность опухолевых стволовых клеток (ОСК) аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 и исследовать механизм его радиосенсибилизирующего действия.

Материал и методы: 3D-культуру маммосфер линии MCF-7 получали при культивировании прикрепляющихся клеток 2D-культуры в низкоадгезивных условиях в среде, содержащей EGF, bFGF, добавку B27, гепарин и инсулин. Через 7 и 14 сут после гамма-облучения клеток 2D- и 3D-культур в виде суспензии в дозах 1, 2, 4, 6 и 8 Гр (⁶⁰Co) исследовали размер фракции ОСК с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low} с помощью проточной цитометрии. Влияние никлозамида на радиочувствительность клеток 2D- и 3D-культур оценивали с помощью подсчета их количества в камере Горяева через 7 и 14 сут после облучения в дозах 2 или 4 Гр. Никлозамид добавляли к клеткам за 1 ч до облучения в концентрации 2 мкМ. Через 7 сут после совместного действия облучения и никлозамида исследовали размер фракции ОСК. Через 1 ч после облучения определяли уровень гистона γH2AX с помощью проточной цитометрии.

Результаты: Культивирование клеток линии MCF-7 в виде маммосфер приводит к увеличению содержания ОСК: доля ОСК в 2D-культуре составила 0,2 ± 0,1 %, а в 3D-культуре – 3,2 ± 0,6 %. При облучении размер фракции ОСК увеличивался пропорционально дозе. Через 14 сут после облучения в дозе 8 Гр он достиг 2,2 ± 0,6 % в 2D-культуре и 12,0 ± 0,9 % в 3D-культуре. Обнаружена более высокая радиоустойчивость клеток линии MCF-7, культивируемых в виде маммосфер. Через 7 и 14 сут после облучения в дозе 2 Гр количество клеток 2D-культуры снижалось до 58 ± 4 % и 43 ± 7 %, а клеток 3D-культуры – до 92 ± 13 % и 66 ± 11 % соответственно по сравнению с контролем. Через 7 и 14 сут после облучения клеток в дозах 2 и 4 Гр при их инкубации с никлозамидом обнаружено статистически значимое (*p* < 0,05) снижение количества клеток по сравнению с их количеством после облучения в соответствующих дозах без добавления никлозамида. Через 7 сут после облучения в дозах 2 и 4 Гр доля ОСК в культуре маммосфер составила 6,0 ± 0,6 % и 3,0 ± 0,8 %, а после инкубации с никлозамидом и облучения – 4,0 ± 0,1 % и 2,5 ± 0,3 % соответственно. В клетках 3D-культуры уровень гистона γH2AX через 1 ч после облучения в дозах 2 и 4 Гр увеличился в 2,4 и 4,8 раз относительно исходного уровня, а после совместного действия никлозамида и облучения в этих же дозах – в 3,4 и 5,5 раз, что свидетельствует об увеличении двуниевых разрывов ДНК в этих условиях.

Выводы: Никлозамид обладает радиосенсибилизирующим действием в отношении ОСК аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, культивируемых в виде 2D и 3D-культур, увеличивая уровень пострadiационных повреждений ДНК.

Ключевые слова: никлозамид, γ-излучение, линия MCF-7, опухолевые стволовые клетки, аденокарцинома молочной железы человека, радиоустойчивость, радиосенсибилизация

Поступила: 29.11.2016. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

Современные представления о механизме канцерогенеза связаны с признанием существования опухолевых стволовых клеток (ОСК) – клеток, которым принадлежит ключевая роль в инициации и развитии опухолевого процесса [1]. В солидных опухолях ОСК впервые были обнаружены М. Al-Hajj и соавторами, которые показали, что только небольшая популяция клеток с фенотипом CD44⁺CD24^{-low}ESA⁺ (ESA – epithelial-specific antigen – специфический для эпителиальных клеток антиген) способна индуцировать развитие опухолей при их трансплантации иммунодефицитным мышам [2]. Впоследствии были накоплены убедительные доказательства присутствия ОСК в различных типах солидных опухолей человека [3].

ОСК обладают устойчивостью к действию повреждающих факторов. Они характеризуются высокой резистентностью к химиотерапевтическим препаратам, благодаря высокому уровню экспрессии генов ABC-транспортеров ABCG2, ABCB1 и ABCC1, которые обеспечивают выброс цитотоксических лекарств из клеток [4].

ОСК также обладают устойчивостью к действию ионизирующего излучения, благодаря высокой активности систем репарации ДНК, высокому уровню антиоксидантов, повышенной экспрессии генов, обеспечивающих биосинтез глутатиона, и высокому уровню

антиапоптотических белков. Помимо указанных биохимических особенностей, радиоустойчивость ОСК определяется их локализацией в опухоли. Известно, что в опухоли ОСК занимают определенные ниши и особенно часто встречаются в гипоксических зонах. В этих условиях опухолевые клетки синтезируют индуцируемый гипоксией фактор (HIF – hypoxia-inducible factor), который активирует транскрипцию генов, кодирующих белки сигнальных путей Notch, Wnt и Hedgehog. Эти пути играют важную роль в регуляции пролиферации ОСК. Их активация приводит к ускоренной репопуляции ОСК во время или после лучевой терапии [5].

Несмотря на несомненные успехи современной радио- и химиотерапии в лечении онкологических заболеваний, у многих пациентов случаются рецидивы заболевания или развиваются отдаленные метастазы. Риск рецидивирования онкологического заболевания после лечения во многом зависит от сохранения ОСК, резистентных к химическому, лучевому или комбинированному воздействию [5].

Результаты исследований, выполненных *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что ОСК обладают устойчивостью и к фракционированному облучению. Известно несколько механизмов такой устойчивости, включая повышенную способность к репарации сублетальных повреждений в промежутках между сеансами облучения [6]. Показано, что фракционированное

облучение приводит к увеличению относительного и абсолютного количества ОСК, которые способны восстанавливать основную популяцию клеток, благодаря способности ОСК к пролиферации и дифференцировке в обычные опухолевые клетки, не обладающие свойствами стволовых. Так, обнаружено увеличение доли клеток с фенотипом CD133⁺, характерным для ОСК, после фракционированного облучения (5×3 Гр) ксенотрансплантатов глиомы *in vivo* и увеличение ОСК карциномы молочной железы линии T-47D и аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 после фракционированного облучения (4×3 Гр и 5×3 Гр) [7]. Обнаружено, что фракционированное облучение усиливает пролиферацию ОСК, индуцируя их выход из фазы G₀ и переход в стадию пролиферации [8]. Показано, что в опухолях некоторых типов количество ОСК коррелирует с клиническим исходом лучевой терапии [9].

Для преодоления высокой устойчивости ОСК к действию излучения необходим поиск новых способов лучевой терапии, в том числе с использованием радиосенсибилизаторов [10].

Результаты исследований, выполненных в последние годы, свидетельствуют о том, что ОСК особенно чувствительны к повреждению митохондрий [11]. Высокая активность в отношении ОСК обнаружена у хорошо известного и давно используемого в практике противогельминтного препарата никлозамида, механизм действия которого связан с повреждением митохондрий и снижением образования АТФ путем окислительного фосфорилирования. Было показано, что он может повышать чувствительность к облучению клеток рака легкого, культивируемых *in vitro* [12].

Целью настоящей работы явилось изучение способности никлозамида сенсibilизировать ОСК аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 к действию γ -излучения, оцениваемой по его влиянию на количество клеток и образование двуниевых разрывов (ДР) ДНК, определяемых по уровню гистона γ H2AX.

Известно, что содержание ОСК в культуре клеток линии MCF-7 невелико, но может быть увеличено при их культивировании в специально разработанных условиях в суспензионной культуре в виде сфероидов – маммосфер. Поэтому в работе использовали два способа культивирования клеток: в виде 2D-культуры – культуры прикрепляющихся к пластиковой подложке клеток и в виде суспензионной 3D-культуры маммосфер.

Материал и методы

Культивирование клеток

Клетки аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 (2D-культура) культивировали в среде DMEM (Gibco, США), с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС) (HyClone, США) и 50 мкг/мл гентамицина (HyClone, США) в CO₂-инкубаторе при 37 °С в увлажненной атмосфере (95 %), содержащей 5 % CO₂.

Культуру маммосфер в соответствии с протоколом получали из клеток 2D-культуры согласно работе [13] с некоторыми модификациями. После достижения 80 %-й конfluenceности клетки 2D-культуры линии MCF-7 снимали с подложки с помощью 0,05 % раствора трипсина в растворе Версена и помещали в низкоадгезивные культуральные чашки в концентрации 20 клеток/мкл в среде DMEM/F12 без фенолового красного (Gibco, США), содержащей 20 нг/мл EGF (Calbiochem, Германия), 10 нг/мл bFGF (PeproTech, США), 2 % специальной добавки B27 (Gibco, США), 10 мкг/мл инсулина (Calbiochem, Германия), 4 мкг/мл гепарина (Serva, Германия), 50 мкг/мл гентамицина (HyClone, США). Через 5–7 сут культивирования формировались маммосферы диаметром 100–150 нм. Их собирали при помощи центрифугирования (100g, 5 мин) и диссоциировали раствором аккутазы (Sigma-Aldrich, Германия) на отдельные клетки, которые культивировали в указанных условиях.

Подсчет количества клеток

Клетки 2D-культуры снимали с подложки с помощью 0,05 % раствора трипсина в растворе Версена, а маммосферы диссоциировали с помощью раствора аккутазы. Клетки суспендировали в культуральной среде и количество живых клеток 2D- и 3D-культур подсчитывали в камере Горяева с использованием трипанового синего для исключения мертвых клеток.

Облучение клеток

Клетки 2D- и 3D-культур облучали в виде суспензии в 2 мл бессывороточной среды DMEM или среды DMEM/F12 без факторов и добавок соответственно в концентрации 45 тыс. клеток/мл в дозах 1, 2, 4, 6 и 8 Гр на установке ГУТ-200М (источник γ -излучения ⁶⁰Co, мощность дозы 0,54 Гр/мин). После облучения клетки переносили в соответствующую полную среду и культивировали в стандартных условиях в течение 7 или 14 сут, после чего проводили подсчет клеток и определяли размер фракции ОСК.

Анализ количества клеток 2D- и 3D-культуры при совместном действии γ -излучения и никлозамида

Влияние совместного действия γ -излучения и никлозамида на количество клеток 2D и 3D-культур оценивали через 7 и 14 сут после облучения. За 1 ч до облучения клетки диссоциировали, к части образцов добавляли никлозамид в концентрации 2 мкМ, затем клетки с никлозамидом и без него облучали в дозах 2 и 4 Гр, после чего суспензию клеток помещали в 6-луночные планшеты (низкоадгезивные для 3D-культуры) по 44 тыс. клеток в лунку в соответствующей полной культуральной среде, содержащей 2 мкМ никлозамида. Через 24 ч после облучения среду, содержащую никлозамид, заменяли на среду без этого препарата. Контрольные и облученные маммосферы рассеивали в концентрации 20 клеток/мкл 1 раз в 7 сут. Прикрепляющиеся клетки пересевали 1 раз в 7 сут, так как исходно их специально высаживали в низкой

плотности. При этом необлученный контроль – необлученные образцы с добавлением никлозамида – рассевали в соотношении 1 : 3, а клетки, облученные в дозе 2 Гр и 2 Гр с добавлением никлозамида, – в соотношении 1 : 2. Указанные условия использованы для того, чтобы после пересева клетки во всех культурах были в одинаковой плотности. Клетки, облученные в дозах 4, 6, 8 Гр и 4 Гр с добавлением никлозамида, не рассевали, так как они росли медленно. Через 7 и 14 сут после облучения количество живых клеток подсчитывали в камере Горяева с использованием трипанового синего для выявления погибших клеток. После подсчета количества клеток в контрольных необлученных культурах (0 Гр) через 14 сут культивирования рассчитывали общее количество клеток, которое должно было вырасти в культуре с учетом разведения при пересеве. Аналогичным образом определяли общее количество клеток в необлученных образцах с добавлением никлозамида, а также в культурах, облученных в дозе 2 Гр и 2 Гр с добавлением никлозамида. Подсчитанное количество клеток в контрольных необлученных культурах (0 Гр) через 7 и 14 сут культивирования было принято за 100 % для соответствующих временных точек при культивировании клеток после разных воздействий. Проведено 2 эксперимента.

Определение фракции опухолевых стволовых клеток

Фенотипирование клеток 2D- и 3D- культур по антигенам CD24 и CD44 проводили в соответствии с [14]. Клетки диссоциировали как описано выше, собирали с помощью центрифугирования, осадок клеток промывали холодным буфером для окрашивания, состоящим из фосфатно-солевого буфера, 0,1 % азида натрия (Merck, Германия) и 0,1 % бычьего сывороточного альбумина (ДИА-М, Россия) и ресуспендировали в том же буфере. К 50 мкл суспензии клеток добавляли по 2,5 мкл антител к CD24, меченных флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), и антител к CD44, меченных фикоэритрином (PE, оба антитела Biolegend, США). Клетки инкубировали с антителами в темноте, при +4 °C в течение 45 мин, затем трижды промывали холодным буфером для окрашивания и определяли долю клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low}, анализируя суспензию клеток на цитофлуориметре FACS Calibur (BD Bioscience, США, ресурсный центр молекулярной и клеточной биологии).

Анализ содержания гистона γ H2AX с помощью проточной цитофлуориметрии

После облучения в дозах 2 и 4 Гр с добавлением и без добавления никлозамида клетки 2D- и 3D- культур инкубировали в культуральной среде в течение 1 ч при 37 °C, затем проводили анализ, как описано в [15] с некоторыми модификациями. Клетки промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) с 3 % ФБС и фиксировали в абсолютном метаноле при +4 °C в течение 20 мин, образцы хранили в метаноле при –20 °C до проведения измерений. Перед исследованием клетки отмывали от метанола в растворе для блокировки

(ФСБ, содержащий 3 % ФБС и 0,05 % Твин-20; pH 7,4) и инкубировали в этом растворе с прямыми мышинными моноклональными антителами к гистону γ H2AX, меченными Alexa Fluor 488 (BD Pharmingen, США; разведение 1:100). Для измерения использовали не менее 100 тыс. клеток на пробу в виде суспензии в ФСБ. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS Calibur.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента с использованием программы OriginPro 8.1. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Размер фракции ОСК – клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low} – в 2D- и 3D-культурах анализировали в контрольных и облученных клетках через 7 и 14 сут после действия γ -излучения. Полученные результаты представлены на рис. 1. На рис.1А показан пример результатов анализа субпопуляции CD44⁺/CD24^{-low} методом проточной цитофлуориметрии. В 2D-культурах контрольных клеток фракция ОСК составила в среднем $0,2 \pm 0,1$ % от общей популяции, а в 3D-культурах – $3,2 \pm 0,6$ %. Таким образом, содержание ОСК в 3D-культурах линии MCF-7 было в среднем в 16 раз выше, чем в 2D-культурах.

Из данных, представленных на рис. 1Б и 1В, следует, что облучение приводит к зависящему от дозы и времени после воздействия увеличению фракции ОСК в культуре клеток линии MCF-7. Так, в 2D-культуре при дозе 8 Гр, а в 3D-культуре, начиная с дозы 2 Гр, обнаружено увеличение доли этих клеток через 7 сут после воздействия. Через 14 сут после облучения размер фракции клеток CD44⁺/CD24^{-low} увеличивался как в 2D-, так и в 3D-культурах клеток пропорционально дозе, начиная с дозы 4 Гр. Через 7 сут после облучения в дозе 8 Гр доля ОСК в 2D-культуре составила $1,5 \pm 0,2$ %, а в 3D-культуре – $6,0 \pm 0,4$ %, а на 14 сут – соответственно $2,2 \pm 0,6$ и $12,0 \pm 0,9$ %. Подчеркнем, что при длительном культивировании общее количество контрольных клеток и клеток после различных воздействий подсчитывали с учетом их разведения при пересеве, как описано в разделе «Материал и методы». Полученные результаты соответствуют представлениям о высокой устойчивости ОСК к действию γ -излучения, которая, как известно, в значительной мере определяется высоким уровнем репарации ДНК в этих клетках [16].

В следующей серии экспериментов было изучено влияние облучения, никлозамида и совместного действия этих факторов на количество клеток линии MCF-7, культивируемых в виде 2D- и 3D-культур. Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о более высокой устойчивости клеток 3D-культуры к действию облучения. Облучение в дозах 2 и 4 Гр приводило к снижению количества клеток 2D-культуры

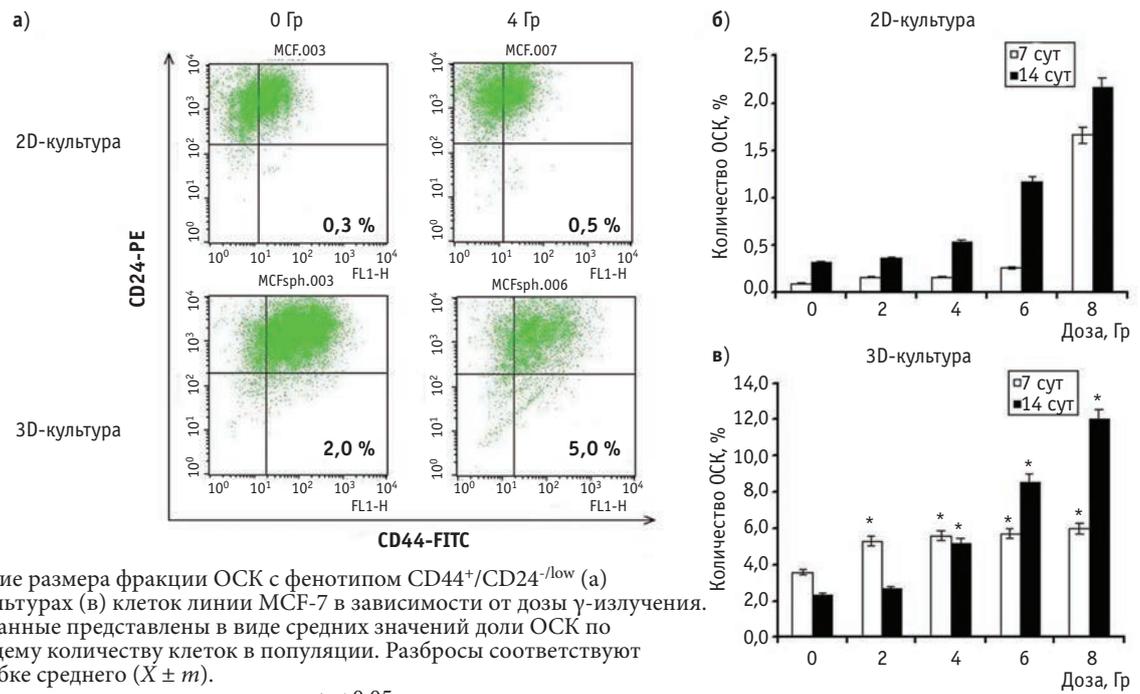


Рис. 1. Определение размера фракции ОСК с фенотипом CD44⁺/CD24^{-/low} (а) в 2D- (б) и 3D-культурах (в) клеток линии МСF-7 в зависимости от дозы γ-излучения. На рис. (б) и (в) данные представлены в виде средних значений доли ОСК по отношению к общему количеству клеток в популяции. Разбросы соответствуют стандартной ошибке среднего ($X \pm m$). * Отличия от контроля статистически значимы, $p < 0,05$

по сравнению с необлученным контролем до 58 ± 4 и 37 ± 3 % через 7 сут и до 43 ± 7 и 7 ± 2 % через 14 сут после облучения соответственно. При облучении клеток 3D-культуры в дозах 2 и 4 Гр уменьшение их количества было менее выраженным. Через 7 сут после облучения в дозах 2 и 4 Гр количество клеток, культивируемых в виде маммосфер, составило 92 ± 13 и

61 ± 10 % по сравнению с необлученным контролем, а через 14 сут – 66 ± 11 и 30 ± 7 % соответственно.

Показано (рис. 2а, б), что никлозамид в субтоксичной концентрации сенсibilизировал клетки и 2D- и 3D-культур к действию γ-излучения. Установлено, что через 7 сут после предварительной обработки клеток никлозамидом и облучения в дозах 2 и 4 Гр происходило снижение количества клеток 2D- и 3D-культур по сравнению с количеством клеток после облучения в соответствующих дозах без добавления никлозамида (рис. 2а). При совместном действии никлозамида и облучения в дозах 2 и 4 Гр количество выживших клеток 2D-культуры снижалось на 11 и 29 %, а клеток 3D-культуры – на 15 и 8 % соответственно, по сравнению с действием только облучения без добавления никлозамида. Через 14 сут после облучения наблюдали статистически значимое снижение количества клеток при их инкубации с никлозамидом только для 3D-культуры по сравнению с количеством клеток после облучения без предварительного добавления никлозамида (рис. 2б). Так, после инкубации с никлозамидом и облучения в дозах 2 и 4 Гр количество клеток 3D-культуры снижалось на 12 и 9 % соответственно по сравнению с действием только облучения в соответствующих дозах без добавления никлозамида.

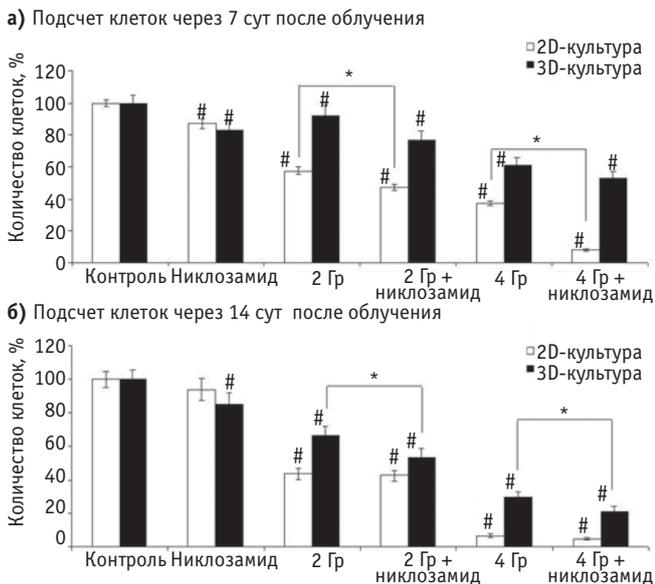


Рис. 2. Влияние совместного действия никлозамида и облучения на количество клеток линии МСF-7, культивируемых в виде 2D- и 3D-культур, через 7 (а) и 14 (б) сут после облучения. Количество клеток в контрольных культурах принято за 100 %, разбросы соответствуют стандартной ошибке среднего ($X \pm m$). * Отличия между группами статистически значимы, $p < 0,05$. # Отличия от контроля статистически значимы, $p < 0,05$

На рис. 3 представлены результаты анализа размера фракции ОСК через 7 сут после облучения. Доля клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-/low} в контрольной 3D-культуре составила $3,1 \pm 0,5$ %, после действия облучения в дозах 2 и 4 Гр – $4,6 \pm 0,3$ и $6,1 \pm 0,5$ %, а после инкубации с никлозамидом и облучения – $2,5 \pm 0,1$ и $4,0 \pm 0,3$ % соответственно. Таким образом, через 7 сут после обработки клеток никлозамидом и облучения в дозах 2 и 4 Гр происходит статистически значимое уменьшение доли ОСК в 3D-культуре по сравнению с

действием только облучения в соответствующих дозах без добавления никлозамида (рис. 3). Статистически значимого изменения доли ОСК в 2D-культуре при совместном действии никлозамида и γ -излучения не наблюдали. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности совместного действия никлозамида и γ -излучения, особенно в отношении ОСК линии MCF-7, культивируемых в виде маммофер. Обнаруженное влияние никлозамида преимущественно на чувствительность клеток 3D-культуры к действию γ -излучения может быть связано как с ингибированием этим препаратом важных для ОСК сигнальных каскадов Wnt, Notch и Hedgehog, так и с повреждением митохондрий, к которому особенно чувствительны ОСК [17].

Известно, что действие γ -излучения на клетки связано, в первую очередь, с повреждением молекулы ДНК. При изучении механизма действия никлозамида было показано, что он снижает мембранный потенциал митохондрий и индуцирует образование активных форм кислорода, которые также могут вносить вклад в повреждение ДНК [18]. Поэтому далее было исследовано влияние совместного действия никлозамида и облучения на образование ДР ДНК в клетках 3D-культуры через 1 ч после облучения в дозах 2 и 4 Гр. Для определения уровня образования ДР ДНК использовали иммуноцитохимический метод определения гистона γ H2AX в клетках с помощью проточной цитометрии.

Полученные результаты представлены на рис. 4а, б. Показано, что в клетках 3D-культуры уровень гистона γ -H2AX через 1 ч после облучения в дозе 2 Гр увеличился в 2,4 раза относительно исходного уровня, а после совместного действия никлозамида и облучения в этой же дозе – в 3,4 раза. Через 1 ч после облучения в дозе 4 Гр уровень гистона γ H2AX увеличился в 4,8 раз, а после совместного действия никлозамида и γ -излучения – в 5,5 раз (рис. 4б). При действии никлозамида уровень гистона γ H2AX возрастал в 1,2 раза.

Представленные данные свидетельствует о том, что предварительная обработка клеток никлозамидом повышала уровень ДР ДНК, индуцируемых действием γ -излучения, до более высоких значений, чем при раздельном использовании каждого из этих факторов. Полученные результаты показывают, что никлозамид оказывает радиосенсибилизирующее действие в отношении ОСК аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, культивируемых в виде 3D-культуры, увеличивая уровень повреждения ДНК.

Таким образом, совокупность полученных результатов позволяет заключить, что клетки аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, культивируемые в виде 3D-культуры, характеризуются более высокой резистентностью к действию облучения в дозах 2 и 4 Гр. В 3D-культуре линии MCF-7 содержание фракции клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low}, т.е. ОСК, было в 16 раз выше, чем в 2D-культуре. Облучение клеток в дозе 2 Гр – дозе, при-

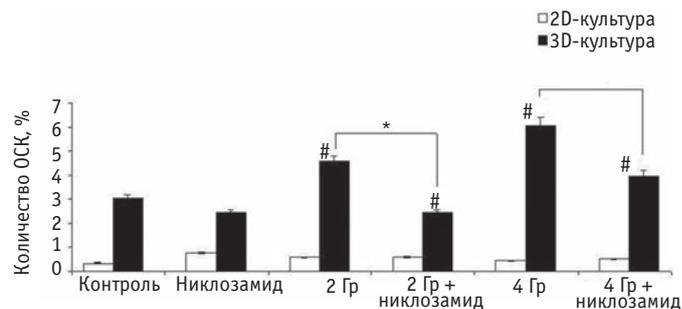


Рис. 3. Влияние γ -излучения и никлозамида на размер фракции ОСК в популяции клеток линии MCF-7, культивируемых в виде 2D- и 3D-культур, через 7 сут после облучения. Указаны средние значения количества клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low} в процентах от необлученного контроля, разбросы соответствуют стандартной ошибке среднего ($X \pm m$).

* Отличия между группами статистически значимы, $p < 0,05$.
Отличия от контроля статистически значимы, $p < 0,05$

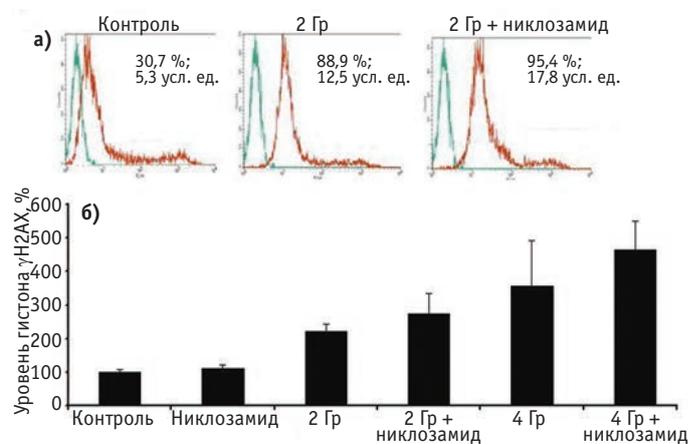


Рис. 4. Уровень гистона γ H2AX в клетках 3D-культуры линии MCF-7 через 1 ч после облучения без и в присутствии никлозамида.

а) Гистограммы аутофлуоресценции (левый пик) и флуоресценции клеток, окрашенных антителами к гистону γ H2AX (правый пик). Цифрами указана доля окрашенных клеток в процентах и средняя интенсивность флуоресценции (MFI) окрашенных клеток в условных единицах (усл. ед.).
б) Относительный уровень гистона γ H2AX после действия никлозамида и γ -излучения. За 100 % принято значение MFI в контроле, разбросы соответствуют стандартной ошибке среднего ($X \pm m$)

нятой для однократного облучения при фракционированном облучении при лучевой терапии, – приводило лишь к незначительному снижению количества клеток маммофер. Фракция ОСК после облучения увеличивалась с увеличением дозы излучения. Обнаружена более высокая чувствительность клеток 3D-культуры по сравнению с клетками 2D-культуры к радиосенсибилизирующему действию никлозамида. При этом обнаружено повышение радиочувствительности высоко резистентной субпопуляции ОСК с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low}.

Представленные результаты позволяют рассматривать никлозамид как перспективный для клиники радиосенсибилизатор. Механизм радиосенсибилизирующего действия никлозамида, как мы показали, связан с его способностью увеличивать количество ДР ДНК при совместном действии с облучением.

Выводы

1. При культивировании клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 в виде 3D-культуры маммосфер обнаружено более высокое содержание фракции ОСК с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low}, чем при их культивировании в виде 2D-культуры прикрепляющихся клеток.

2. Обнаружена высокая устойчивость клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-low} в 2D- и 3D-культурах клеток линии MCF-7 к действию γ -излучения.

3. Показано, что никлосамид обладает радиосенсибилизирующим действием в отношении клеток линии MCF-7, культивируемых в виде маммосфер и в виде прикрепляющихся клеток.

4. Обнаружено повышение количества ДР ДНК, оцениваемое по уровню гистона γ H2AX, в клетках маммосфер при совместном действии никлосамида и γ -излучения, что может определять его радиосенсибилизирующее действие в отношении этих клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li F, Tiede B, Massagué J. et al. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis // *Cell Research*. 2007. Vol. 17. P. 3–14.
2. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. № 7. P. 3983–3988.
3. Visvader J.E., Lindeman G.J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. Vol. 8. № 10. P. 755–768.
4. Choi C.H. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal // *Cancer Cell Int*. 2005. Vol. 5. P. 30–38.
5. Krause M., Dubrovska A., Linge A. et al. Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments // *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2017. Vol. 109. P. 63–73.
6. Krause M., Yaromina A., Eicheler W. et al. Cancer stem cells: targets and potential biomarkers for radiotherapy // *Clin. Cancer Res*. 2011. Vol. 17. № 23. P. 7224–7229.
7. Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 756–760.
8. Lagadec C., Vlashi E., Donna L.D. et al. Survival and self-renewing capacity of breast cancer initiating cells during fractionated radiation treatment // *Breast Cancer Res*. 2010. Vol. 12. № 1. P. R13–R20.
9. Peitzsch C., Kurth I., Kunz-Schughart L. et al. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance // *Radiother. Oncol*. 2013. Vol. 108. P. 378–387.
10. Yang T., Rycaj K. Targeted therapy against cancer stem cells // *Oncol. Lett.*, 2015. Vol. 10. № 1. P. 27–33.
11. Lamb R., Harrison H., Hulit J. et al. Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: Quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition // *Oncotarget*. 2014. Vol. 5. № 22. P. 11029–11037.
12. You S., Li R, Park D. Disruption of STAT3 by Niclosamide reverses radioresistance of human lung cancer // *Mol. Cancer Ther*. 2014. Vol. 13. № 3. P. 606–616.
13. Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M. et al. *In vitro* propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells // *Genes Dev*. 2003. Vol. 17. № 10. P. 1253–1270.
14. Wang R., Lv Q., Meng W. et al. Comparison of mammosphere formation from breast cancer cell lines and primary breast tumors // *J. Thorac. Dis*. 2014. Vol. 6. № 6. P. 829–837.
15. Krutzik P., Nolan G. Intracellular phosphoprotein staining techniques for flow cytometry: monitoring single cell signaling events // *Cytometry. Part A*. 2003. Vol. 55A. P. 61–70.
16. Phillips T.M., McBride W.H., Pajonk F. The response of CD24^{-low}/CD44⁺ breast cancer-initiating cells to radiation // *J. Natl. Cancer Inst*. 2006. Vol. 98. № 24. P. 1777–1785.
17. Wang Y.C., Chao T.K., Chang C.C. et al. Drug screening identifies niclosamide as an inhibitor of breast cancer stem-like cells // *PLoS One*. 2013. № 8. e74538.
18. Khanim F.L., Merrick B.A., Giles H.V. et al. Redeployment-based drug screening identifies the anti-helminthic niclosamide as anti-myeloma therapy that also reduces free light chain production // *Blood Cancer J*. 2011. Vol. 1. № 10. e39.

DOI 10.12737/article_5a251c065ed543.22688556

Radiosensitizing Effect of Niclosamide on Cancer Stem Cells of the Human Mammary Adenocarcinoma MCF-7 Cell Line

V.G. Shuvatova, A.P. Kuvyrchenkova, Yu.P. Semochkina, E.Yu. Moskaleva

National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: shuvatova.vg@gmail.com

V.G. Shuvatova – Research Engineer; A.P. Kuvyrchenkova – Research Assistant; Yu.P. Semochkina – Research Assistant; E.Yu. Moskaleva – Leading Researcher, Dr. Sc. Biol., Prof.

Abstract

Purpose: To investigate the effect of niclosamide on the radiosensitivity of MCF-7 cancer stem cells (CSC) and to explore the molecular mechanism of radiosensitization.

Material and methods: Cancer stem cells were obtained from MCF-7 mammary adenocarcinoma monolayer culture (2D) and propagated as mammospheres (3D) in serum-free DMEM/F12 supplemented with EGF, bFGF, B 27, heparin, and insulin in ultra-low attachment plates. The single cell suspensions were irradiated with 1, 2, 4, 6, and 8 Gy using ^{60}Co source at a dose rate of 0.54 Gy/min. Controls were sham irradiated. The size of the CD44⁺/CD24^{low} CSC fraction was measured using flow cytometry at the 7th and 14th days after irradiation. The radiosensitizing effect of niclosamide on the 2D- and 3D-cell cultures was assessed by the number of cells at the 7th and 14th days after irradiation with doses of 2 or 4 Gy. Niclosamide was added to the cell cultures in a dose of 2 μM 1 h before irradiation. Media with niclosamide were changed to corresponding media without niclosamide 24 h post-irradiation. Cell survival was evaluated by hemocytometer cell counting using trypan blue. The size of the CSC fraction was measured at the 7th day after the irradiation with or without niclosamide. To investigate the effect of niclosamide on DNA damage the level of histone γH2AX was measured by flow cytometry at 60 min after irradiation.

Results: Culturing adherent MCF-7 cells line under non-adherent mammosphere-forming conditions led to significantly increase in CSCs proportion. CD44⁺/CD24^{low} cell fraction in 2D-culture was $0.2 \pm 0.1\%$, and it was $3.2 \pm 0.6\%$ in 3D-culture (the third-generation spheres). Subpopulation of CSCs increased with the increase in irradiation dose. At day 14 after irradiation with the dose of 8 Gy, CD44⁺/CD24^{low} cell fraction in 2D-culture was $2.2 \pm 0.6\%$, and it was $12.0 \pm 0.9\%$ in 3D-culture. Cells grown in mammosphere-culture were found to have a higher survival rate after irradiation at doses of 2 and 4 Gy than cells grown in adherent conditions. At day 7 after irradiation with 2 and 4 Gy the 3D-culture cells count decreased less than the 2D-culture cells counts ($92 \pm 13\%$ and $61 \pm 10\%$ versus $58 \pm 4\%$ and $37 \pm 3\%$ compared to non-irradiated control). Moreover, cells grown in mammosphere-culture showed a higher renewal capacity. At day 14 after irradiation with 2 and 4 Gy the number of 3D-culture cells was $66 \pm 11\%$ and $30 \pm 7\%$ while the number of adherent cells was $43 \pm 2\%$ and $7 \pm 1\%$ compared to non-irradiated control. It was found that niclosamide has radiosensitizing effect on cells grown in mammospheres. Pretreatment with niclosamide 1 h prior to irradiation resulted in decrease in cell survival. At day 7 after irradiation at 2 and 4 Gy in the presence of niclosamide, the numbers of 3D-culture cells were reduced by 13% and 7% compared to their numbers after irradiation with appropriate doses in the absence of niclosamide. Furthermore, niclosamide was shown to reduce the percentage of CSCs. At day 7 after irradiation with 2 and 4 Gy, 3D-culture showed elevated percentages of CD44⁺/CD24^{low} cells: CSC fraction in mammospheres were $4.6 \pm 0.3\%$ and $6.1 \pm 0.5\%$, respectively, and after pretreatment by niclosamide and irradiation the sizes of the CSC fractions were $2.5 \pm 0.1\%$ and $4.0 \pm 0.3\%$, respectively. Radiosensitizing effect of niclosamide lasted for 2 weeks. At day 14 after irradiation at 2 and 4 Gy in combination with niclosamide the numbers of 3D-culture cells were reduced by 13% and 9% compared to cell numbers after irradiation with appropriate doses without of niclosamide. Radiosensitization of cells grown in mammospheres might be related with increase in DNA double-strand breaks (DSB) produced by niclosamide. At 1 h after 2 and 4 Gy irradiation cells grown in mammospheres shown 2.4-fold and 4.8-fold increase in DNA DSB, as indicated by γH2AX levels, compared to baseline. The combined treatment of niclosamide and irradiation with 2 and 4 Gy resulted in 3.4-fold and 5.5-fold increase in the levels of histone γH2AX , respectively.

Conclusion: Niclosamide increased the radiosensitivity not only of the bulk cells of mammary adenocarcinoma line MCF-7 but also of CSCs. The radiosensitizing effect of niclosamide was associated with increase in the level of DNA damage.

Key words: niclosamide, γ -radiation, MCF-7 cell line, cancer stem cells, human breast adenocarcinoma, radioresistance, radiosensitization

REFERENCES

- Li F., Tiede B., Massagué J. et al. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis // *Cell Research*. 2007. Vol. 17. P. 3–14.
- Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. № 7. P. 3983–3988.
- Visvader J.E., Lindeman G.J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. Vol. 8. № 10. P. 755–768.
- Choi C.H. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal // *Cancer Cell Int*. 2005. Vol. 5. P. 30–38.
- Krause M., Dubrovskaya A., Linge A. et al. Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments // *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2017. Vol. 109. P. 63–73.
- Krause M., Yaromina A., Eicheler W. et al. Cancer stem cells: targets and potential biomarkers for radiotherapy // *Clin. Cancer Res*. 2011. Vol. 17. № 23. P. 7224–7229.
- Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 756–760.
- Lagadec C., Vlashi E., Donna L.D. et al. Survival and self-renewing capacity of breast cancer initiating cells during fractionated radiation treatment // *Breast Cancer Res*. 2010. Vol. 12. №1. P. R13–R20.
- Peitzsch C., Kurth I., Kunz-Schughart L. et al. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance // *Radiother. Oncol*. 2013. Vol. 108. P. 378–387.
- Yang T., Rycak K. Targeted therapy against cancer stem cells // *Oncol. Lett.*, 2015. Vol. 10. № 1. P. 27–33.
- Lamb R., Harrison H., Hult J. et al. Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: Quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition // *Oncotarget*. 2014. Vol. 5. № 22. P. 11029–11037.
- You S., Li R., Park D. Disruption of STAT3 by Niclosamide reverses radioresistance of human lung cancer // *Mol. Cancer Ther*. 2014. Vol. 13. № 3. P. 606–616.
- Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M. et al. *In vitro* propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells // *Genes Dev*. 2003. Vol. 17. № 10. P. 1253–1270.
- Wang R., Lv Q., Meng W. et al. Comparison of mammosphere formation from breast cancer cell lines and primary breast tumors // *J. Thorac. Dis*. 2014. Vol. 6. № 6. P. 829–837.
- Krutzik P., Nolan G. Intracellular phosphoprotein staining techniques for flow cytometry: monitoring single cell signaling events // *Cytometry. Part A*. 2003. Vol. 55A. P. 61–70.
- Phillips T.M., McBride W.H., Pajonk F. The response of CD24^{low}/CD44⁺ breast cancer-initiating cells to radiation // *J. Natl. Cancer Inst*. 2006. Vol. 98. № 24. P. 1777–1785.
- Wang Y.C., Chao T.K., Chang C.C. et al. Drug screening identifies niclosamide as an inhibitor of breast cancer stem-like cells // *PLoS One*. 2013. № 8. e74538.
- Khanim F.L., Merrick B.A., Giles H.V. et al. Redeployment-based drug screening identifies the anti-helminthic niclosamide as anti-myeloma therapy that also reduces free light chain production // *Blood Cancer J*. 2011. Vol. 1. № 10. e39.

DOI 10.12737/article_5a251dd2e01c02.38141187

**Е.С. Жорова, И.К. Беляев, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова,
Г.С. Тищенко, В.П. Сапрыкин, А.С. Самойлов**
**ДИОКСИД ПЛУТОНИЯ-239 В ЛЕГКИХ. СООБЩЕНИЕ 2: ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ КРЫС,
ИНДУЦИРОВАННАЯ ИНТРАТРАХЕАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ДИОКСИДА ПЛУТОНИЯ-239**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: Elezhorova@yandex.ru

Е.С. Жорова – в.н.с., к.б.н.; И.К. Беляев – зав. лаб., к.б.н.; В.С. Калистратова – в.н.с., д.м.н.; И.М. Парфенова – н.с.;

Г.С. Тищенко – н.с.; В.П. Сапрыкин – зав. лаб., д.м.н.; А.С. Самойлов – ген. директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, д.м.н.

Реферат

Цель: Изучение патологии легких, индуцированной интратрахеальным введением диоксида плутония-239 и получение экспериментальных данных о дозозависимом профиле отдаленных последствий.

Материал и методы: Диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) вводили белым нелинейным крысам-самцам однократно интратрахеально в количестве 100 кБк/кг массы тела. Подопытных животных наблюдали в течение всей жизни. Использованы радиометрические, гистоавторадиографические, гистологические и статистические методы исследования. Показателями патологии легких служили воспалительные, склеротические, предопухолевые и опухолевые изменения легких.

Результаты: Расчет индивидуальных поглощенных доз в легких показал их разброс от 1 до 400 Гр. Представлен количественный анализ отдаленной патологии легких по группам со средними поглощенными дозами от 7 до 306 Гр. Введение $^{239}\text{PuO}_2$ значительно увеличило частоту склеротических изменений легких по сравнению с интактными крысами (11 и 46 % соответственно). Опухоли в легких обнаружены у 20 % интактных крыс и у 51 % крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$. Преобладали злокачественные новообразования эпителиального генеза, которые сформировались у 9 % крыс биологического контроля и у 41 % крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$. Выявлена зависимость частоты патологических изменений легких от поглощенной в органе дозы.

Заключение: Однократное интратрахеальное введение $^{239}\text{PuO}_2$ увеличило частоту патологических изменений легких крыс по сравнению с интактными животными. С возрастанием поглощенной дозы в легких увеличивается доля крыс с пневмосклерозами, опухолями эпителиального генеза и множественными опухолями. Наиболее показательны аденокарциномы и плоскоклеточные раки. С возрастанием поглощенной дозы меняется не только частота, но и спектр опухолей. Зависимость доза – вероятность эффекта для каждого типа неопухолевой и опухолевой патологии имеет собственный характер. Для опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, локализованных в легких, выявлена противоположная, чем для опухолей эпителиального генеза, зависимость частоты их образования от поглощенной дозы.

Ключевые слова: диоксид плутония, интратрахеальное введение, крысы, поглощенные дозы, патология легких

Поступила: 29.11.2016. Принята к публикации: 09.11.017

Введение

В атомной индустрии по-прежнему актуальной остается проблема безопасности работ с плутонием – особо радиотоксичным радионуклидом. Согласно многочисленным экспериментальным и эпидемиологическим исследованиям, наибольшую опасность для здоровья представляют труднорастворимые или легкогидролизующиеся при рН организма низкотранспортабельные соединения плутония, в том числе диоксид плутония-239 [1–3].

Основным путем его поступления в организм человека как при глобальных атмосферных выпадениях, так и в профессиональных условиях в процессе промышленного получения и применения, являются органы дыхания. Региональное отложение аэрозолей ^{239}Pu в дыхательной системе зависит, главным образом, от размера частиц. Диоксид ^{239}Pu относится к классу У согласно модели МКРЗ (публикация 19). Модель предусматривает удержание аэрозолей диоксида ^{239}Pu в легких в течение нескольких лет и предсказывает, что после ингаляции в кровь переходит около 5 % [3, 4].

При рассмотрении значимости ингаляционного пути поступления ^{239}Pu в организм человека необходимо выделить следующее:

- плутоний быстро окисляется, и поэтому нерастворимый диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) будет наиболее распространенной формой радионуклида в воздухе;
- физические свойства (дисперсность) и химическая растворимость аэрозолей плутония определяют задержку радионуклида в легких и скорость его перехода в кровь;

– медленный легочный клиренс труднорастворимого диоксида определяет высокие уровни облучения этого органа по сравнению с другими [4].

Одним из основных детерминированных эффектов радиационного воздействия является плутониевый пневмосклероз. Описаны основные патогенетические звенья формирования плутониевого пневмосклероза при ингаляции соединений плутония разного класса транспортабельности [4].

Наиболее значимой формой отдаленных последствий поражения трансурановыми радионуклидами является бластомогенный эффект. Образование опухолей после инкорпорации радионуклидов наблюдается в широком диапазоне доз, в том числе при дозах, не сокращающих продолжительность жизни животных и не приводящих к изменениям в клеточном составе периферической крови [3]. Факторами влияния на избыточную частоту злокачественных опухолей легкого при внутрилегочной инкорпорации α -излучателей являются пути поступления, химическая форма и природа радионуклидов [5].

Каждый опыт с диоксидом плутония уникален, поскольку абсолютно точное воспроизведение условий эксперимента практически невозможно.

Цель работы – изучение патологии легких, индуцированной интратрахеальным введением диоксида плутония-239 и получение фактических данных о дозозависимом профиле отдаленных последствий.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 270 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 70 сут. Диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) с размером частиц 1–2 мкм получен прокаливанием оксалата плутония при 600 °С. Содержание примесного ^{241}Am составляло 1,2 % общей α -активности.

Диоксид плутония вводили крысам однократно интратрахеально в объеме 0,2 мл в количестве 100 кБк/кг массы тела с помощью шприца и металлического изогнутого зонда с оливообразным утолщением на конце [6].

Количественное содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в органах, тканях и экскрементах животных определяли по примесному ^{241}Am на спектрометре Gamma-Trac или на жидкостном сцинтилляционном счетчике Delta-300 фирмы Tracor (США) по методу И.А. Бочвар, описанному в работе [7].

Поглощенные дозы на лёгкие рассчитаны за время жизни каждой крысы после введения $^{239}\text{PuO}_2$ при использовании кривых легочного клиренса согласно уравнению из работ [8, 9] с учетом трех эффективных периодов полувыведения радионуклида.

Животных наблюдали в течение всей жизни. Павших крыс вскрывали, легкие подвергали гистологической обработке. Анализировали показатели патологии легких животных, переживших 200 сут от начала эксперимента.

Для гистологического исследования кусочки легких фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине, затем подвергали обычной гистологической обработке с заливкой в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Экспериментально установлено, что у крыс при интратрахеальном введении $^{239}\text{PuO}_2$ распределение индивидуальных поглощенных доз приближается к логарифмически нормальному, продолжительность жизни – к распределению χ^2 . Все показатели характеризуются существенным количественным варированием. В связи с этим для продолжительности жизни рассчитывали среднее гармоническое, а для поглощенных доз в легких – среднее геометрическое [10]. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали критерии Стьюдента, χ^2 , двусторонний критерий Фишера, Шеллинга–Вольфейля и критерий знаков [11]. Для обработки данных использовали пакет прикладной статистики в составе Microsoft office Excel 2003 и пакет программ «Статистика» версии 6.

Анализ патологических последствий внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония проводили по группам, сформированным на основании значений индивидуальных поглощенных доз по принципу перекрывающихся повторных выборок с возвращением вариант в генеральную совокупность [12].

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни (СПЖ) крыс биологического контроля составила ~ 633 сут. Введение диоксида плутония в количестве 100 кБк/кг массы тела на продолжительность жизни животных влияния не оказало. Наличие воспалительных заболеваний легких у крыс, павших в возрастном диапазоне от 10 до 27 мес, отмечено у 77 и 88 % интактных и получивших $^{239}\text{PuO}_2$ животных соответственно (табл. 1). Гистологический анализ легких позволил дифференцировать их как

Таблица 1

Характеристика состояния легких крыс интактных и получивших однократно интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$ в количестве 100 кБк/кг массы тела

Показатель		Биоконтроль		$^{239}\text{PuO}_2$	
Количество обследованных крыс		44		194	
Средняя гармоническая продолжительность жизни, сут		633±55		547±25	
Частота		абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания лёгких		34	77	172	88*
Пневмоклероз		5	11	90	46*
Лимфоидная ткань	гипоплазия	0	0	13	7
	гиперплазия	11	24	32	16
Гиперплазия эпителия бронхов		10	22	35	18
Плоскоклеточная метаплазия эпителия		2	4	11	6
Мета-, гипер- и неопластические изменения эпителия легких		13	29	102	53*
Количество крыс с опухолями		9	20	98	51*
Количество крыс с опухолями эпителиальных тканей:**		4	9	80	41*
плоскоклеточным раком		1	2	44	23*
аденокарциномами		0	0	48	25*
анапластическим раком		2	5	12	6
Индекс реализации эпителиальных опухолей, %		38		78	
С опухолями лимфоидной и кроветворной ткани:		5	11	21	11
лимфосаркомаами и ретикулосаркомаами		3	7	15	8
лейкозаами		2	5	6	3
Фибросаркомаами		0	0	3	2
С множественными опухолями		0	0	27	14

Примечание: * – различия по отношению к биоконтролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при $p \geq 0,05$;

** – количество крыс с различными типами эпителиальных опухолей может не совпадать с их суммой вследствие наличия иных редких видов опухолей или новообразований разных типов у одной крысы;

± – доверительный интервал при уровне значимости 0,01

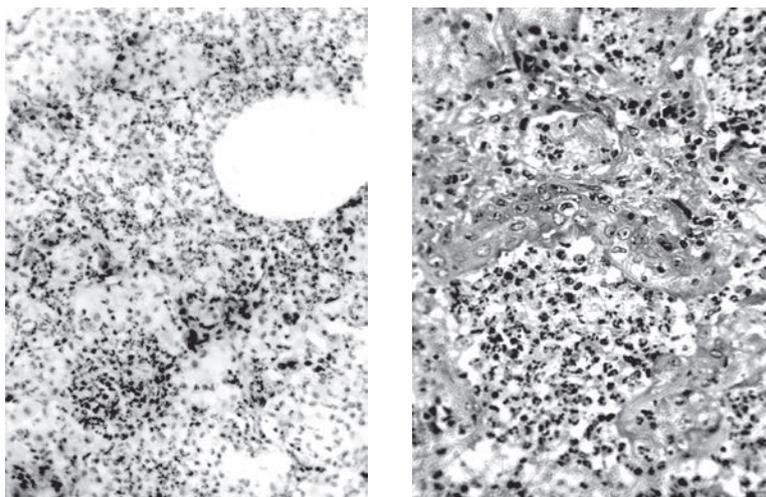


Рис. 1. Гнойно-некротическая пневмония в легких крыс, получивших диоксид плутония интратрахеально

острые и хронические пневмонии, бронхиты, абсцессы, бронхоэктазы и гнойно-некротические пневмонии (рис. 1).

В легких экспериментальных крыс отмечены изменения со стороны бронхоассоциированной лимфоидной ткани как гипо-, так и гиперпластического характера. Гипопластические изменения с уменьшением количества лимфоцитов, центров размножения и с преобладанием плазматических клеток в перибронхиальной лимфоидной ткани наблюдались только у животных после введения $^{239}\text{PuO}_2$. Гипоплазию лимфоидной ткани, отсутствующую у интактных животных, можно расценивать как неспособность органной иммунной системы адекватно реагировать на воспалительные процессы в легких, возникшую в результате как прямого радиационного воздействия, так и опосредованных факторов. Гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани имела место как у интактных, так и у опытных крыс. Такая гиперплазия с увеличением количества лимфоидных клеток, с крупными активными «светлыми» центрами, большим количеством бластных форм может быть или проявлением ответной реакции местной иммунной системы на

комплекс патологических процессов, развивающихся в легких, или предопухолевым состоянием лимфоидной ткани органа.

Согласно литературным данным, при поражении крыс плутонием ^{238}Pu соотношение воспалительных заболеваний легких и реакции лимфоидной ткани иное, чем у интактных животных. Воспалительные процессы в легких интактных крыс сопровождаются гиперплазией и активизацией В-зависимых зон бронхоассоциированной лимфоидной ткани. В лимфоидной ткани легких у крыс, получивших плутоний, деструктивные изменения сочетаются с гиперплазией и пролиферацией иммунобластов и плазматических клеток. По мере усиления деструктивно-воспалительных изменений легких нарастает гипоплазия, атрофия или плазматизация лимфоидной ткани. Это свидетельствует об отсутствии корреляции между состоянием лимфоидной ткани легкого и регионарных лимфатических узлов со стадией воспалительного процесса у крыс-носителей ^{238}Pu , то есть об изменении иммунологической активности у этих животных [13].

Введение $^{239}\text{PuO}_2$ статистически значимо привело к увеличению количества крыс со склеротическими

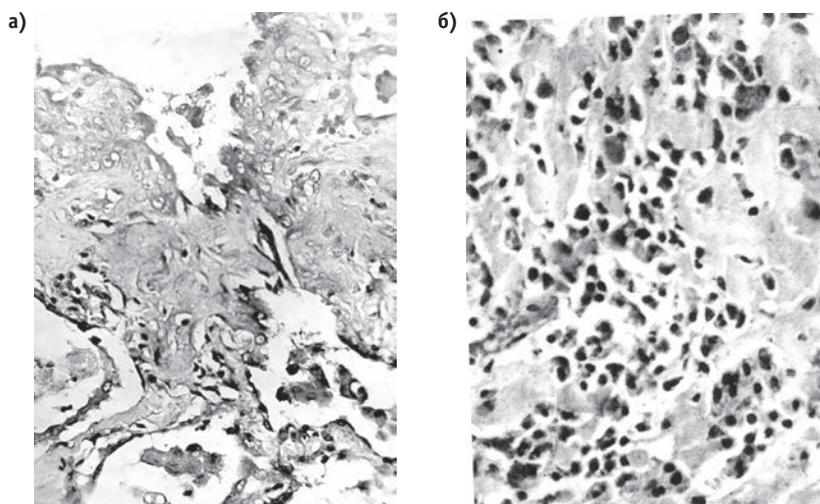


Рис. 2. Очаги пневмосклероза в легочной паренхиме (а) и бронхоассоциированной лимфоидной ткани (б)

изменениями легких по сравнению с интактными крысами (табл. 1). В легких интактных крыс склеротические изменения имели исключительно мелкоочаговый характер, тогда как у крыс-носителей диоксида плутония встречались обширные склеротические участки, которые были представлены грубыми гиалинизированными бесклеточными участками и диффузным склерозом межальвеолярных перегородок (рис. 2а). В генезе склеротических изменений легких значительную роль играет прямое повреждение легочной паренхимы α -излучением ^{239}Pu , нарушение гемодинамики и воспалительные процессы. Участки склерозирования и плазматизации стромы встречались и в перибронхиальной лимфоидной ткани (рис. 2б).

У крыс, получивших интратрахеально диоксид плутония, частота формирования злокачественных новообразований, локализованных в легких, достоверно превышала уровень биологического контроля. Опухоли в легких обнаружены у 20 % интактных крыс и у 51 % крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$. Преобладающими были опухоли эпителиального генеза (плоскоклеточные раки, аденокарциномы, анапластические раки), которые сформировались у 9 % крыс биологического контроля и у 41 % крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ (табл. 1).

Развитию аденокарцином и анапластических раков предшествуют различные типы гиперпластических и метапластических изменений паренхимы легких – гиперплазия эпителия бронхов с образованием сосочковых структур и аденоматозных разрастаний, возникновение микроскопических «гнезд» из атипичных клеток, очаговая метаплазия эпителия альвеол.

Гиперплазия эпителия – одно из первых морфологически идентифицируемых изменений эпителия бронхов, которое часто предшествует развитию опухоли [14, 15].

В нашем эксперименте гиперпластические и метапластические процессы в эпителиальной ткани бронхов и альвеол встречались как у интактных, так и у опытных крыс (табл. 1). В паренхиме легких отмечали плоскоклеточную метаплазию эпителия бронхов и

альвеол с различными вариантами дифференцировки клеток (рис. 3).

Плоскоклеточные раки состояли из участков плоского эпителия различного размера неправильной формы, иногда с фокусами распада и ороговением. Выражены атипизм, полиморфизм и пролиферация клеток. Фокусы плоскоклеточного рака нередко были мультицентрическими, связанными с очагами пневмосклероза. Аденокарциномы легких представляли собой узлы из различной формы железистых структур из атипичных клеток, с более или менее оформленной стромой (рис. 4). Анапластический рак выглядел как пласт полиморфных клеток без признаков специфической дифференцировки со скудной стромой. В единичных случаях в опухолевый процесс была вовлечена соединительная ткань легких.

Наблюдала и высокую частоту формирования опухолей неэпителиального генеза, в том числе в группе интактных животных (рис. 5). Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани (гематосаркомы) представлены лимфо- и ретикулосаркомаами легких и лимфатических узлов и миелоидными лейкозами. Массивные очаговые и диффузные инфильтраты из незрелых пролиферирующих миелоидных клеток нами расценивались как морфологическое подтверждение миелоидного лейкоза. Соотношение опухолей лимфоидной ткани и лейкозов составило 71 и 29 %. Аналогичные данные (63,4 и 29,3 % соответственно) были получены Sanders С.Л. в эксперименте с интратрахеальным введением нитрата плутония-238 [цит. по 16].

У крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$, частота патологических изменений в легких зависела от поглощенной в органе дозы. Фактически диапазон индивидуальных поглощенных доз составил 0,16–419 Гр. При средних поглощенных дозах в группах от 7 до 306 Гр зависимости средней продолжительности жизни от дозы не отмечено. Достоверное увеличение количества крыс с воспалительными заболеваниями легких по сравнению с группой биологического контроля обнаружено при дозах 32, 87 и 128 Гр (табл. 2).

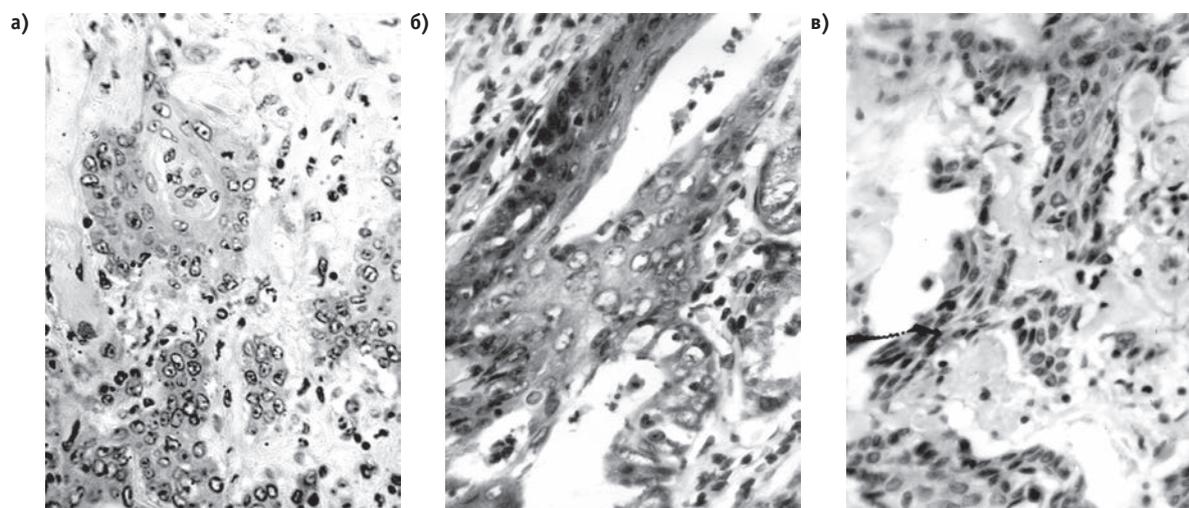
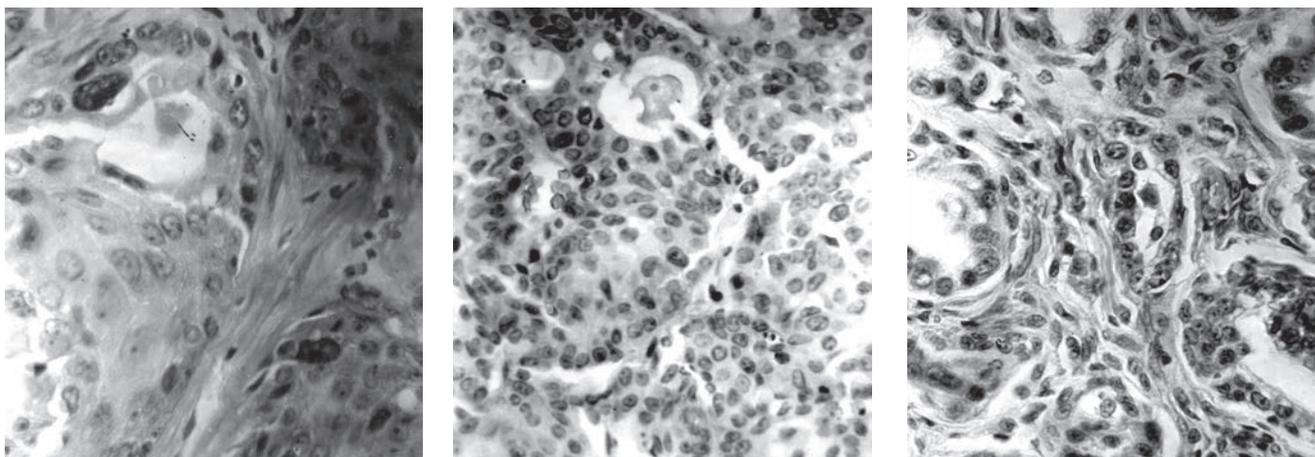


Рис. 3. Варианты плоскоклеточной метаплазии эпителия: метаплазия эпителия альвеол (а), гиперплазия эпителия бронхов (б), образование сосочковых структур (в)



Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки клеток

Аденокарцинома легких

Рис. 4. Опухоли легких эпителиального генеза

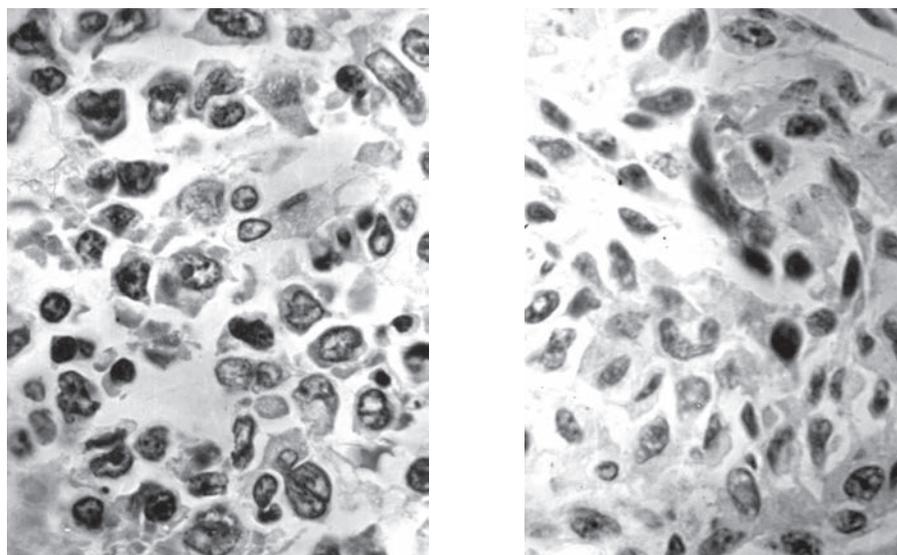
В исследуемом диапазоне поглощенных доз отмечена тенденция уменьшения частоты гиперпластических и увеличение частоты гипопластических изменений бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Это соответствует представлениям о соотношении воспалительных заболеваний легких и реакции лимфоидной ткани у крыс с внутрилёгочной инкорпорацией плутония [8].

Отмечена зависимость частоты развития пневмосклерозов от поглощенной дозы в легких (табл. 2, рис. 6). Статистически значимое по отношению к биоконтролю увеличение количества крыс с пневмосклерозом имеет место во всем исследованном диапазоне средних доз от 7 до 306 Гр. С возрастанием поглощенной дозы количество крыс с пневмосклерозом увеличивается. Максимальная частота развития пневмосклероза (56 %) отмечена в группе крыс со средней поглощенной дозой 212 Гр. При средних поглощенных дозах более 60 Гр процесс склерозирования активизируется и выражается в образовании в легких массивных соединительно-тканых полей.

Предопухолевые изменения в виде гиперплазии и метаплазии эпителия бронхов и альвеол в легких крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ встречались во всех исследованных диапазонах поглощенных доз. Гиперплазия эпителия бронхов отмечена у 11–24 % крыс, получивших диоксид плутония (у интактных крыс – 23 %). Плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов и альвеол наблюдалась у 4–7 % животных. Зависимости этих процессов от поглощенной дозы не выявлено (табл. 2).

У крыс, получивших интратрахеально диоксид плутония, частота формирования злокачественных новообразований, локализованных в легких, достоверно превышала уровень биологического контроля во всем исследованном диапазоне поглощенных доз. Максимальное количество крыс с опухолями, локализованными в легких (69 %), отмечено в группе со средней поглощенной дозой 212 Гр (табл. 2).

С увеличением поглощенной дозы возрастает количество крыс с опухолями эпителиального генеза (плоскоклеточным раком и аденокарциномами). Максимальная суммарная частота опухолей этого типа



Лимфосаркома

Фибросаркома

Рис. 5. Опухоли неэпителиального генеза, локализованные в легких крыс

Таблица 2

Характеристика патологических изменений в легких крыс после внутритрахеального введения ²³⁹PuO₂

Показатель		Количество крыс с данным видом патологии легких							
Средняя геометрическая поглощенная доза, Гр		0	7,1±7,6	32±5	60±3	87±5	128±8	212±19	306±43
Фактический диапазон индивидуальных поглощенных доз, Гр		0	0,16–24,5	10–51	46–77	68–110	100–172	151–330	246–419
Число крыс в группе		44	15	45	45	45	45	45	15
СПЖ (гармоническая) с момента введения ²³⁹ PuO ₂ , сут		633±55	546±96	539±50	504±51	528±49	538±55	605±47	660±82
Воспалительные заболевания легких		34/76	14/93	42/93*	36/80	42/93*	42/93*	38/84	13/87
Пневмосклероз		5/11	5/33	17/38*	19/42*	22/49*	23/51*	25/56*	8/53
Лимфоидная ткань легкого	гипоплазия	0/0	2/13	4/9	3/7	5/11	1/2	2/4	1/7
	гиперплазия	11/24	3/20	11/24	7/16	4/9	9/20	7/16	0
Гиперплазия эпителия бронхов		10/23	2/13	6/13	8/18	5/11	7/16	11/24	5/33
Плоскоклеточная метаплазия эпителия		2/5	0	3/7	2/4	3/7	2/4	3/7	0
Мета-, гипер- и неопластические изменения эпителия легких		13/30	4/27	19/42	24/53	20/44	26/58	32/71	11/73
Индекс реализации эпителиальных опухолей, %		31	50	68	65	75	100	88	64
Число крыс с опухолями:		9/20	7/47	20/44*	21/47*	18/40	25/56*	30/69*	9/60
С опухолями эпителиального генеза**:		4/9	2/13	13/29*	16/33*	15/33*	25/56*	28/62*	7/47
плоскоклеточным раком		1/2	0	6/13	12/27*	8/18*	13/29*	12/27*	4/27
аденокарциномами		0/0	2/13	8/18*	6/13*	7/16*	16/36*	23/51*	5/33
анапластическим раком		2/5	0	1/2	3/7	1/2	4/9	4/9	1/7
гематосаркомами:		5/11	5/33	9/20	6/13	4/9	2/4	4/9	1/7
лимфо- и ретикулосаркомами		3/7	3/20	8/18	5/11	2/4	1/2	3/7	1/7
лейкозами		2/5	2/13	1/2	1/2	2/4	1/2	1/2	0
фибросаркомами		0/0	0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/7	0
С множественными опухолями:		0	0	3/7	5/11	2/4	8/18	14/31*	4/27
Количество злокачественных опухолей в легких		9	7	24	28	20	34	49	13
Индекс множественности опухолей относительно количества	крыс в группе	0,2	0,47	0,53	0,62	0,44	0,76	1,09	0,87
	крыс с опухолями	1	1	1,20	1,33	1,11	1,36	1,56	1,44

Примечание: В числителе количество крыс с данным видом патологии, в знаменателе % от количества крыс в группе;

* – различия по отношению к биоконтролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при p ≥ 0,05;

** – количество крыс с различными типами эпителиальных опухолей может не совпадать с их суммой вследствие наличия иных редких видов опухолей или новообразований разных типов у одной крысы;

± – доверительный интервал при уровне значимости 0,01

составляет 62 % в группе со средней поглощенной в дозой легких 212 Гр. Частота развития плоскоклеточного рака статистически значимо увеличена по сравнению с биологическим контролем в диапазоне доз от 46 до 330 Гр. Максимум (29 %) приходится на дозу 128 Гр. Частота формирования аденокарцином легкого увеличивалась с 18 % в группе с дозой 32 Гр до 51 % в группе с дозой 212 Гр. По частоте образования анапластического рака различий между группами крыс-носителей ²³⁹PuO₂ и интактными, а также зависимости от поглощенной дозы не обнаружено (табл. 2, рис. 7).

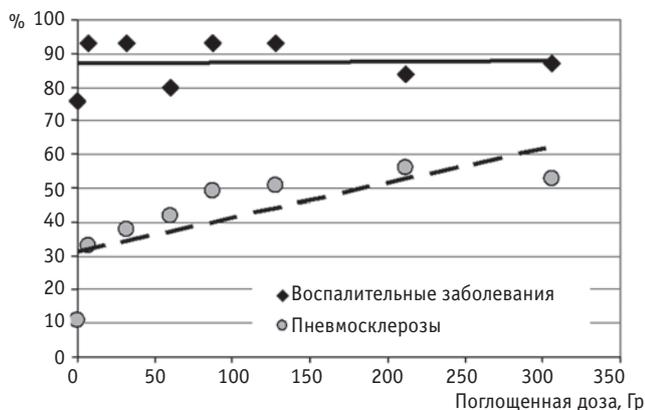


Рис. 6. Зависимость частоты воспалительных и склеротических изменений легких от дозы, поглощенной в органе. По оси ординат % от числа крыс в дозовой экспериментальной группе

Под суммарной частотой потенциальных опухоленосителей мы имели в виду общее количество крыс с мета- гипер- и неопластическими изменениями эпителия бронхов и альвеол. Такие крысы в биоконтроле составляют 30 %. При инкорпорации диоксида плутония их количество зависит от поглощенной дозы в легких и возрастает с 27 до 73 % при увеличении дозы от 7 до 306 Гр. В табл. 2 индекс реализации опухолей – отношение количества крыс с опухолями эпителиального генеза к числу потенциальных опухоленосителей, выраженное в процентах. У интактных животных он

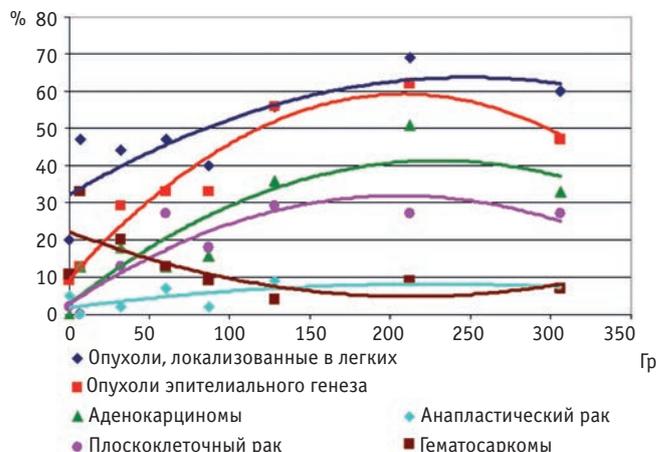


Рис. 7. Зависимость частоты опухолей легких от дозы, поглощенной в органе. По оси ординат % от числа крыс в дозовой экспериментальной группе

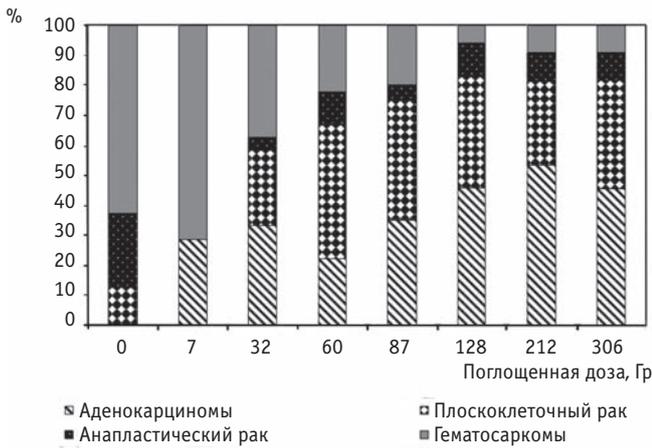


Рис. 8. Соотношение различных типов опухолей легких в зависимости от дозы, поглощенной в органе. По оси ординат – отношение числа данного вида опухоли к общему количеству опухолей, %

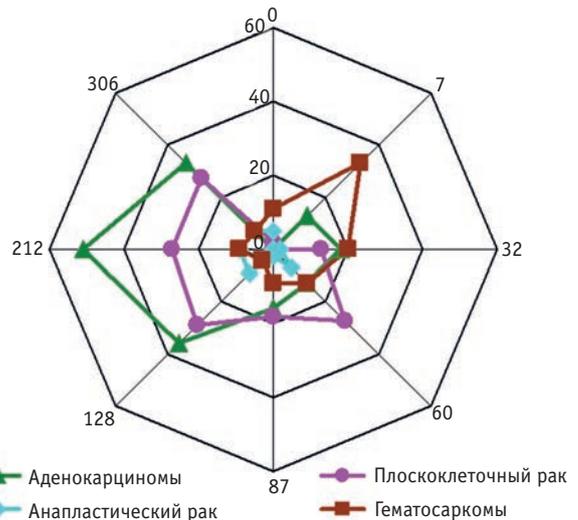


Рис. 9. Распределение опухолей согласно поглощенным дозам. По радиусам – % крыс с данным видом опухоли от количества крыс в группе. По внешнему контуру – доза, поглощенная в легких, Гр

составляет 31 %, а у крыс, получивших диоксид плутония, – 65–100 %. Это наблюдение свидетельствует о том, что инкорпорированный в легкие диоксид плутония способствует реализации неопластического потенциала эпителиальных тканей легкого, причем в зависимости от поглощенной дозы.

Зависимость частоты образования опухолей лимфоидной ткани и лейкозов от поглощенной дозы и статистически значимые отличия от интактных крыс выявить при использовании двустороннего критерия Фишера не удалось. Тем не менее, установлена обратно пропорциональная зависимость их частоты от поглощенной дозы. У крыс, получивших ²³⁹PuO₂, частота опухолей кроветворной (лейкозы) и лимфоидной (лимфо- и ретикулосаркомы) тканей с увеличением поглощенной дозы в легких с 7 до 306 Гр снижалась с 33 до 7 %.

К сожалению, некоторые авторы исключают из рассмотрения опухоли кроветворной и лимфоидной ткани при инкорпорации плутония, по-видимому, ввиду их малочисленности. В частности, в работе Э.Р. Любчанского и соавт. сказано об отсутствии зависимости возникновения гематосарком от поглощенной дозы [5]. Накопление и обобщение данных по этому вопросу способствовало бы формированию истинных представлений о роли лимфоидных органов в реализации отдаленной патологии. Вопрос о возможности развития опухолей лимфоидной ткани при инкорпорации трансураниевых нуклидов заслуживает более серьезного внимания, так как при высоких дозах, вследствие концентрации их в лимфатических узлах, должно превалировать канцероцидное, а не канцерогенное действие альфа-излучения [17].

В зависимости от поглощенной дозы меняется спектр опухолей, локализованных в легких – увеличивается относительная доля опухолей эпителиального генеза и уменьшается частота опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (рис. 8). Максимальная частота

аденокарцином наблюдалась при поглощенной дозе 212 Гр, а гематосарком – при дозе 7 Гр (рис. 9).

Фибросаркомы обнаружены в легких крыс только в группе с поглощенной дозой 212 Гр (табл. 2).

В зависимости от поглощенной дозы наблюдается увеличение количества крыс с множественными опухолями. Крысы, в легких которых сформировалось по 2 и более разных опухолей, в группе биоконтроля составляли 5 %. При инкорпорации плутония этот показатель возрастал с 7 до 31 % с увеличением дозы от 32 до 212 Гр (рис. 10). Опухолевые ткани различного типа могли локализоваться в одном опухолевом узле, или формировать собственные узлы.

Заключение

Таким образом, однократное интратрахеальное введение ²³⁹PuO₂ увеличивало частоту и выраженность воспалительных, склеротических и неопластических изменений легких крыс по сравнению с интактными животными. Выявлена зависимость частоты патологических изменений легких от поглощенной в органе дозы. С возрастанием поглощенной дозы в легких увеличивается как частота и выраженность пневмосклерозов, так и количество крыс с опухолями эпителиального генеза и множественность опухолей. Наиболее показательны плоскоклеточные раки и аденокарциномы. С изменением поглощенной дозы меняется не только частота, но и спектр опухолей. Зависимость доза – вероятность эффекта для каждого типа неопухолевой и опухолевой патологии имеет собственный характер. Для опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, локализованных в легких, выявлена противоположная, чем для опухолей эпителиального генеза, зависимость частоты их образования от поглощенной дозы.

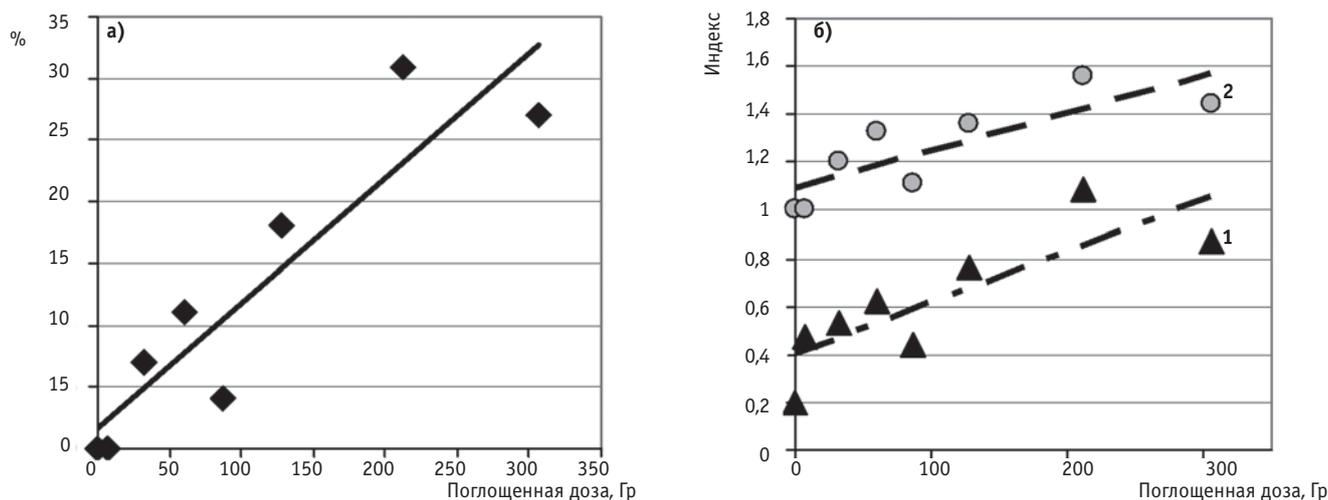


Рис. 10. Зависимость развития множественных опухолей легких у крыс от дозы, поглощенной в органе. (а) – количество крыс с множественными опухолями легких, % от числа крыс в дозовой экспериментальной группе. (б) – индекс множественности опухолей легких: 1 – отношение количества опухолей к количеству крыс в группе; 2 – отношение количества опухолей к количеству крыс с опухолями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. – М.: Энергоатомиздат.1989. 264 с.
2. Булдаков Л.А., Василенко И.Я., Калистратова В.С. и соавт. Радионуклиды и производственная деятельность человека. – М. 1999. 160 с.
3. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и соавт. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. Под ред. В.С. Калистратовой. – М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2012. 464 с.
4. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2005. 416 с.
5. Любчанский Э.Р., Кузьменко О.В., Осовец С.В., Соколова С.Н. Прогнозные оценки метаболизма и канцерогенного действия α-излучателей (^{234,235}U, ²³⁷Np, ²³⁹Pu, ²⁴¹Am) в лёгких и скелете человека: обобщение экспериментальных данных, полученных на различных биологических моделях. – Озёрск. 2011. 304 с.
6. Беляев И.К., Елатонцева Н.Б., Зарайский А.В., Попов Б.А. Количественные закономерности модели внутритрахеального введения в эксперименте // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 3. С. 396–400.
7. Бочвар И.А., Пашкова Т.А. Рекомендации по определению активности плутония-239 в пробах органов и тканей экспериментальных животных с помощью автоматического жидкостного счетчика Дельта-300. – ИБФ МЗ СССР. Инв. № Р-362. М. 1984. 5 с.
8. Sanders C.L., Dagle G.E., Cannon W.C. et al. Inhalation carcinogenesis of high-fired ²³⁹PuO₂ in rats // Radiat. Res. 1976. Vol. 68. № 2. P. 349–360.
9. Sanders C.L., Mahaffey J.A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from ²³⁹PuO₂ // Health Phys. 1983. Vol. 45. № 3. P. 794–798.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа. 1980. 293 с.
11. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1982. 178 с.
12. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Математические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1981. 176 с.
13. Жорова Е.С., Заликин Г., Нисимов П.Г. Гистопатология легких крыс при поражении ²³⁸Pu // Радиобиология. 1989. Т. 29. № 2. С. 202–206.
14. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung // Resp. Res. 2002. Vol. 3. № 1. P. 1–10.
15. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // Fol. Histochem. Cytobiol. 2007. Vol. 45. № 2. P. 65–74.
16. Москалев Ю.И., Заликин Г.А., Нисимов П.Г. и соавт. Проблемы радиобиологии ²³⁸Pu. – М.: Энергоатомиздат. 1990. 168 с.

DOI 10.12737/article_5a251dd2e01c02.38141187

Plutonium-239 Dioxide in the Lung. Report 2: Pathology of the Lungs of Rats Induced by Intratracheal Injection of Plutonium-239 Dioxide

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

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: elezhorova@yandex.ru

E.S. Zhorova – Leading Researcher, PhD Biol.; I.K. Belyaev – Head of Lab., PhD Biol.; V.S. Kalistratova – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.;
I.M. Parfenova – Research Fellow; G.S. Tischenko – Researcher Fellow; V.P. Saprykin – Head of Lab., Dr. Sc. Med., Prof.;
A.S. Samoylov – Director General of FMBC, Dr. Sc. Med.

Abstract

Purpose: The study of lung pathology induced by intratracheal injection of plutonium-239 dioxide and obtaining actual data on the dose-dependent profile of the remote consequences.

Material and methods: The plutonium dioxide was introduced into nonlinear white male rats once intratracheally in the amount of 100 kBq/kg body weight. Experimental animals were observed during their whole life. Radiometric, histoautoradiographical, histological and statistical research methods were used. Indicators of lung pathology were inflammatory, sclerotic, precancerous and neoplastic changes in the lungs.

Results: The calculation of absorbed doses in the lungs showed their variety from 1 to 400 Gy. The paper presents a quantitative analysis of remote lung pathology according to the groups with average absorbed doses from 7 to 306 Gy. The introduction of $^{239}\text{PuO}_2$ significantly increased the frequency of sclerotic changes of the lungs compared with intact rats (11 and 46 %, respectively). Tumors were found in the lungs of 20 % of intact rats and of 51 % of the rats that received $^{239}\text{PuO}_2$. Malignant neoplasm of epithelial origin prevailed. They were formed in 9 % of the biological control rats and in 41 % of the rats, carriers of $^{239}\text{PuO}_2$. The dependence of the frequency of pathological changes in the lungs from absorbed dose in the organ was revealed.

Conclusion: A single intratracheal introduction of $^{239}\text{PuO}_2$ has increased the frequency of pathological changes in the lungs of rats compared with intact animals. With the increase of the absorbed dose in the lungs the number of rats with pneumosclerosis, tumors of epithelial origin and multiple tumors has grown. Most indicative are adenocarcinoma and squamous-cell carcinomas. With the increasing of absorbed dose not only the frequency, but a spectrum of tumors varies. Dose response – probability of effect for each type of non-neoplastic and neoplastic pathology has its own character. For tumors of hematopoietic and lymphoid tissue, localized in the lungs, the opposite from tumors of epithelial origin, dependence of the frequency of their formation from the absorbed dose has been revealed.

Key words: *the plutonium dioxide, intratracheal injection, rats, absorbed doses, pathology of the lungs*

REFERENCES

1. Moskalev Yu.I. Radiobiologiya inkorporirovannykh radionuklidov. – M.: Energoatomizdat. 1989. 264 pp.
2. Buldakov L.A., Vasilenko I.YA., Kalistratova V.S. et al. Radionukidy i proizvodstvennaya deyatel'nost' cheloveka. – M. 1999. 160 pp.
3. Kalistratova V.S., Belyaev I.K., Zhorova E.S. et al. Radiobiologiya inkorporirovannykh radionuklidov. Pod red. V.S. Kalistratovoj. – M.: Izdatel'stvo FMBC im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii. 2012. 464 pp.
4. Plutonijs. Radiacionnaya bezopasnost'. Pod red. L.A. Il'ina. – M.: Izdat. 2005. 416 pp.
5. Lyubchanskij E.R., Kuz'menko O.V., Osovec S.V., Sokolova S.N. Prognoznye ocenki metabolizma i kancerogennogo dejstviya α -izluchatelej ($^{234,235}\text{U}$, ^{237}Np , ^{239}Pu , ^{241}Am) v lyogkih i skelete cheloveka: obobshchenie ehksperimental'nykh dannyh, poluchennykh na razlichnykh biologicheskikh modelyah. – Ozyorsk. 2011. 304 pp.
6. Belyaev I.K., Elatonceva N.B., Zarajskij A.V., Popov B.A. Kolichestvennye zakonomernosti modeli vnutritrahealnogo vvedeniya v ehksperimente // Radiobiologiya. 1988. T. 28. № 3. P. 396–400.
7. Bochvar I.A., Pashkova T.A. Rekomendacii po opredeleniyu aktivnosti plutoniya-239 v probah organov i tkanej ehksperimental'nyh zhivotnyh s pomoshch'yu avtomaticheskogo zhidkostnogo schetchika Del'ta-300. – IBF MZ SSSR. Inv № R-362. M. 1984. 5 pp.
8. Sanders C.L., Dagle G.E., Cannon W.C. et al. Inhalation carcinogenesis of high-fired $^{239}\text{PuO}_2$ in rats // Radiat. Res. 1976. Vol. 68. № 2. P. 349–360.
9. Sanders C.L., Mahaffey J.A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from $^{239}\text{PuO}_2$ // Health Phys. 1983. Vol. 45. № 3. P. 794–798.
10. Lakin G.F. Biometriya. – M.: Vysshaya shkola. 1980. 293 pp.
11. Maleta Yu.S., Tarasov V.V. Neparаметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – M.: Izd-vo Mosk. un-ta. 1982. 178 pp.
12. Maleta Yu.S., Tarasov V.V. Matematicheskie metody statisticheskogo analiza v biologii i medicine. – M.: Izd-vo Mosk. un-ta. 1981. 176 pp.
13. Zhorova E.S., Zalikin G., Nisimov P.G. Gistopatologiya legkih krysv pri porazhenii ^{238}Pu // Radiobiologiya. 1989. T. 29. № 2. P. 202–206.
14. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung // Resp. Res. 2002. Vol. 3. № 1. P. 1–10.
15. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // Fol. Histochem. Cytobiol. 2007. Vol. 45. № 2. P. 65–74.
16. Moskalev Yu.I., Zalikin G.A., Nisimov P.G. et al. Problemy radiobiologii ^{238}Pu . – M.: Energoatomizdat. 1990. 168 pp.

DOI 10.12737/article_5a25317ce480f3.74497732

М.Д. Пронкевич¹, Е.С. Евстратова¹, С.В. Белкина¹, Ю.Н. Анохин^{1,2}, В.Г. Петин¹
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ГИПЕРТЕРМИИ
С ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ИЛИ ЦИСПЛАТИНОМ НА ДРОЖЖЕВЫЕ КЛЕТКИ
И КЛЕТКИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

1. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: vgpetin@yahoo.com.
2. Обнинский институт атомной энергетики, Обнинск

М.Д. Пронкевич – к.б.н., с.н.с.; Е.С. Евстратова – к.б.н., н.с.; С.В. Белкина – к.б.н., с.н.с.; Ю.Н. Анохин – к.м.н., зав. кафедрой медицинской физики ОИАТЭ, В.Г. Петин – д.б.н., профессор, зав. биофиз. лаб., член редколлегии журнала “Korean Journal of Environmental Biology”

Реферат

Цель: Сравнение закономерностей проявления эффектов комбинированных воздействий на дрожжевые клетки и культивируемые клетки млекопитающих для оценки возможности использования идей синергизма в медицинской радиологии.

Материал и методы: Дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* подвергали комбинированному воздействию гипертермии (22–58 °С, длительность воздействия 0–9 ч) с ионизирующим излучением (тормозное излучение с номинальной энергией 25 МэВ – 5 и 25 Гр/мин или γ -кванты ^{60}Co , 2, 10 и 80 Гр/мин, острое облучение) или антиопухолевым препаратом цисплатин (0,05 или 0,25 мг/мл, длительность воздействия 0–3 ч). Взаимодействие этих агентов оценивали по кривым выживаемости, полученным после воздействия отдельно гипертермии, ионизирующего излучения, цисплатина и после комбинированного действия гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином. Для количественной оценки эффектов аналогичных комбинированных воздействий на клетки млекопитающих использованы литературные данные, в которых отсутствовали количественные оценки взаимодействия агентов.

Результаты: Продемонстрировано синергическое взаимодействие изученных факторов. Показано, что эффект синергизма при одновременном действии гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином регистрируется лишь в пределах определенного температурного диапазона, с оптимальной температурой, при которой наблюдается максимальный синергизм. С уменьшением мощности дозы ионизирующего излучения или концентрации цисплатина оптимальная температура смещается в область более низких значений. При последовательном применении гипертермии и ионизирующего излучения с ростом температуры эффект комбинированного воздействия увеличивается до определенного предела, после которого он остается постоянным. Полученные результаты интерпретируются с помощью ранее предложенной математической модели, в соответствии с которой синергизм обусловлен формированием дополнительных повреждений за счет взаимодействия субповреждений, не эффективных при раздельном применении агентов.

Выводы: Выявлены общие закономерности синергических эффектов после комбинированных воздействий гипертермии с ионизирующим излучением или с цисплатином для дрожжевых клеток и культивируемых клеток млекопитающих, в том числе существование оптимальных параметров действующих агентов для обеспечения максимального синергизма и его зависимость от интенсивности применяемых факторов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, гипертермия, цисплатин, комбинированные воздействия, синергизм, оптимизация, дрожжи, клетки млекопитающих

Поступила: 30.03.2016. Принята к публикации: 06.06.2017

Введение

Повышение эффективности применения комбинированного воздействия ионизирующего излучения с другими агентами является актуальным для медицинской радиологии, стерилизации медоборудования, пищевых продуктов и т.д. [1–3]. Большое распространение в лучевой терапии получило использование ионизирующих излучений с гипертермией и химическими радиосенсибилизаторами [4–7]. Продемонстрировано синергическое взаимодействие исследуемых агентов, когда их эффект превышает сумму независимых эффектов от их раздельного применения [5, 6, 8].

Одной из распространенных точек зрения на механизм синергизма является подавление способности клеток восстанавливаться от радиационных повреждений. Однако на экспериментальных данных было показано, что при комбинированных экспозициях процесс восстановления клеток от потенциально летальных повреждений не нарушается, а наблюдавшееся ингибирование восстановления обусловлено образованием дополнительных необратимых повреждений за счет взаимодействия некоторых субповреждений, не эффективных при раздельном применении агентов [9, 10]. На этой основе были предложены математические модели синергизма [10, 11], позволяющие оптимизировать параметры воздействующих агентов для достижения максимального синергизма и объясняю-

щие его зависимости от интенсивности используемых факторов.

К главным закономерностям проявления эффектов сочетанного применения разных факторов можно отнести следующие положения. Прежде всего, эффект синергического усиления применяемых агентов может не наблюдаться при случайном выборе параметров действующих факторов. В частности, синергизм одновременного терморadiационного воздействия проявляется лишь в определенном диапазоне действующих температур, причем внутри этого диапазона можно отметить оптимальную температуру, обеспечивающую максимальный синергический эффект, т.е. повышающую радиочувствительность клеток в наибольшей степени. Кроме того, эффект синергизма зависит от мощности дозы ионизирующего излучения и интенсивности воздействия других физических факторов или концентрации химических агентов, используемых в комбинации с гипертермией. При этом продемонстрировано, что чем меньше интенсивность физического фактора или концентрация химического агента, тем при меньшей температуре обеспечивается максимальный синергический эффект [10, 11]. Эти универсальные закономерности, полученные, главным образом, на прокариотах и дрожжевых клетках различного генотипа, частично имеют место и для клеток млекопитающих [3, 12–15].

Однако ни одна из этих работ не дает цельного представления о существовании таких же закономерностей проявления эффектов синергизма для клеток млекопитающих.

Поэтому целью данной работы является сравнение закономерностей проявления эффектов комбинированного воздействия на дрожжевые клетки и культивируемые клетки млекопитающих для оценки возможности использования идей синергизма в медицинской радиологии, прежде всего в лучевой терапии.

Материал и методы

В экспериментах использовали дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* диплоидного (штамм XS800) и гаплоидного (штамм ба) типов в стационарной стадии роста, которые культивировались в стандартной твердой питательной среде. Выживаемость клеток определяли методом подсчета макроколоний после 3–5-суточного выращивания при 30 °С.

Острое воздействие ионизирующего излучения проводилось при температурах 22–58 °С, длительность воздействия 0–9 ч. В качестве источников облучения использовали тормозное излучение импульсного ускорителя электронов ЛУЭ-25 с энергией электронов 25 МэВ, средние мощности дозы составляли 5 и 25 Гр/мин, а также γ -кванты ^{60}Co на установках Gammacell-220 (2 Гр/мин), ЛУЧ-2 (10 Гр/мин) и «Исследователь» (80 Гр/мин). Каждое облучение электронами сопровождалось измерением поглощенной дозы ферросульфатным методом. Дозиметрию кобальтовых источников проводили с помощью предварительно откалиброванной ионизационной камеры (Siemens).

Эффективность инактивирующего действия антиопухолевого препарата цисплатина (0,05 или 0,25 мг/мл, длительность воздействия 0–3 ч) на дрожжевые клетки проверяли при температурах 22–55 °С. Цисплатин (другое название цис-ДДП – *цис*-диамминдихлороплатина(II), производство ООО «ЛЭНС-ФАРМ», Россия) – препарат, который в настоящее время широко применяется как противоопухолевое средство [2–4].

Эксперименты для каждого исследованного режима повторяли 3–5 раз. Детали методов культивирования, определения выживаемости, статистической обработки описаны ранее [9–11].

Обширные экспериментальные данные о клеточной выживаемости после раздельного действия ионизирующего излучения и гипертермии, а также их совместного применения на культивируемые клетки млекопитающих, были опубликованы другими авторами [6, 12, 13, 15]. Используя усредненные результаты, представленные в этих работах, мы рассчитали зависимость коэффициента синергического усиления от мощности дозы рентгеновского излучения (250 кВ) и температуры, при которой происходило облучение. Авторы работы [12] привели данные о влиянии последовательного воздействия ионизирующего излучения и гипертермии на выживаемость несинхронизирован-

ных клеток СНО *in vitro*. На клетки сначала воздействовали повышенной температурой (45,5 °С) в течение различных временных интервалов, а затем облучали рентгеновским излучением (250 кВ, 2 Гр/мин). В работе [15] был представлен большой набор экспериментальных данных, отражающих процессы гибели клеток китайского хомячка СНО при действии цисплатина (при концентрациях 3 и 6 мкмоль/л), гипертермии и одновременном применении этих агентов. Используя эти данные, мы провели количественный анализ действия цисплатина и повышенной температуры с точки зрения их синергического взаимодействия. Следует отметить, что сами авторы работ [6, 12, 13, 15] такую оценку не осуществляли.

Математическая модель синергизма. Как отмечено выше, механизм синергического взаимодействия обусловлен формированием дополнительных повреждений, которые образуются за счет взаимодействия субповреждений, образовавшихся после действия каждого из факторов. Пусть каждому эффективному повреждению от одного фактора (N_1) соответствует p_1 субповреждений, а p_2 – число субповреждений, индуцированных на одно эффективное повреждение от другого фактора (N_2). Тогда общее число субповреждений, образованных первым фактором, будет равно $p_1 N_1$, а вторым – $p_2 N_2$. Было доказано теоретически и подтверждено во многих экспериментах [10, 11], что максимальное значение эффекта комбинированного воздействия достигается при условии:

$$p_1 \times N_1 = p_2 \times N_2 \quad (1)$$

когда оба агента формируют равные числа субповреждений.

Важно отметить, что при независимом действии агентов вероятность регистрируемого эффекта, в соответствии с положением теории вероятности, определяется не простым суммированием эффектов, а произведением вероятностей эффектов, индуцируемых каждым агентом в отдельности. Так, для выживаемости клеток имеем:

$$S = S_1 \times S_2, \quad (2)$$

где S – вероятность выживания клеток после комбинированного воздействия, а S_1 и S_2 – вероятности выживания после действия каждого из применяемых агентов в отдельности. Тогда после логарифмирования уравнения (2) имеем:

$$\ln S = \ln S_1 + \ln S_2 \text{ или } \lg S = \lg S_1 + \lg S_2. \quad (3)$$

Это означает, что независимое действие двух агентов характеризуется сложением логарифмов вероятностей выживания. В соответствии со статистикой Пуассона, число повреждений, индуцированных фактором, вызывающим инактивацию клеток, может быть определено как:

$$N = -\ln S. \quad (4)$$

Тогда уравнение (3) означает, что суммарное число повреждений, образуемых при независимом действии двух факторов, определяется суммой повреждений, образованных каждым из действующих факторов.

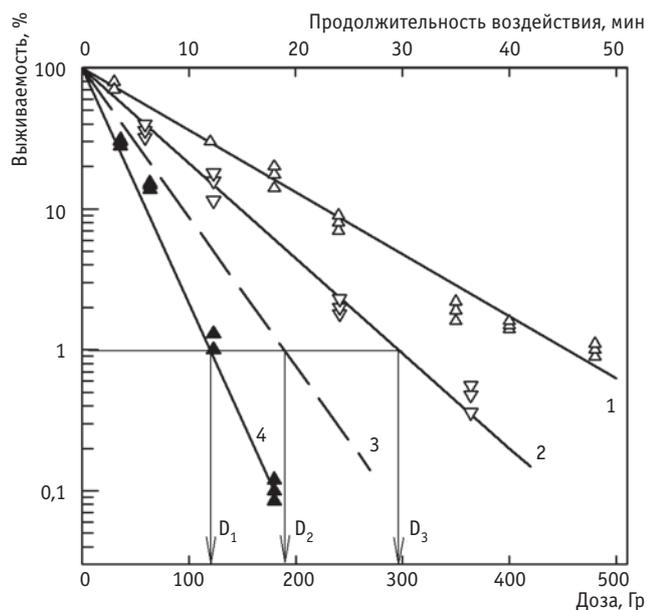


Рис. 1. Кривые выживаемости гаплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*, штамм ба: 1 – действие только повышенной температуры (52 °С); 2 – действие ионизирующего излучения (γ-кванты ⁶⁰Со, мощность дозы 10 Гр/мин) при комнатной температуре; 3 – рассчитанная кривая путем сложения независимых эффектов от ионизирующего излучения и тепла; 4 – экспериментально полученная кривая выживаемости после одновременного действия этих агентов.

По оси абсцисс – продолжительность воздействия (верхняя ось, кривые 1–4), доза ионизирующего излучения (нижняя ось, кривые 2–4).

По оси ординат – выживаемость клеток

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлен пример расчета коэффициента теплового усиления (КТУ) и коэффициента синергического усиления (КСУ) после одновременного и раздельного действия гипертермии (52 °С) и ионизирующего излучения (10 Гр/мин) на гаплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* (штамм ба). Кривая 1 отражает изменение уровня инактивации клеток от продолжительности воздействия одной гипертермии (верхняя ось абсцисс), а кривая 2 – от дозы ионизирующего излучения (нижняя ось абсцисс). Кривая 4 демонстрирует снижение выживаемости дрожжей в случае одновременного применения агентов. Для любой экспериментальной точки этой кривой можно указать как поглощенную дозу (нижняя ось абсцисс), так и продолжительность воздействия агентов (верхняя ось абсцисс). Например, доза 120 Гр достигалась за 12 мин, доза 200 Гр – за 20 мин, т.е. верхняя и нижняя оси абсцисс одинаково приемлемы для кривой 4. Кривая 3 – теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов от тепла и радиации (уравнение (3)).

В соответствии с рис. 1, при комбинированном действии ионизирующего действия и гипертермии КТУ для выживаемости, равной 1 %, можно записать в виде:

$$КТУ = D_3 / D_1, \tag{5}$$

где D_1 – поглощенная доза после одновременного применения агентов, D_3 – после действия только ионизирующего излучения. Это отношение с возрастанием действующей температуры увеличивается (из-за уменьшения D_1) и никак не отражает характер взаимодействия двух агентов, т.е. не отвечает на вопрос, является ли сложение регистрируемых эффектов независимым или синергическим. КСУ в соответствии с рис. 1 для выживаемости, равной 1 %, описывается выражением:

$$КСУ = D_2 / D_1, \tag{6}$$

где D_2 – поглощенная доза в случае аддитивного действия агентов. В соответствии с этим уравнением, при низких температурах, когда биологический эффект определяется действием только ионизирующего излучения, а вклад термических повреждений незначителен, синергическое взаимодействие отсутствует, т.е. $КСУ = 1$. При дальнейшем повышении действующей температуры КСУ возрастает. При температурах, когда инактивация клеток обусловлена в основном термическими повреждениями, КСУ может стремиться к единице.

Отметим, что для каждой экспериментальной точки на последующих рисунках при расчете КСУ (уравнение (6)) использованы 4 кривых доза–эффект и 3 аналогичных кривых для оценки КТУ (уравнение (5)). Стрелками на рис. 1 указан пример определения значений доз, необходимых для определения этих параметров. В целом, итоговые данные, приведенные на рис. 2–4, базируются на более чем 200 кривых, описывающих зависимости выживаемости клеток от продолжительности воздействия ионизирующего излучения, гипертермии, цисплатина и совместного применения гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином. Эти данные опубликованы в работах [9–16]. Приводить все эти графические данные не представляется возможным, но именно они использованы для формирования рис. 2–4.

На рис. 2 приведена зависимость КСУ одновременного воздействия ионизирующего излучения и гипертермии от мощности дозы ионизирующего излучения и температуры, при которой происходило облучение диплоидных дрожжевых клеток (рис. 2а) и клеток китайского хомячка (рис. 2б). Приведенные на этом рисунке значения КСУ получены на основании ранее опубликованных нами кривых выживаемости [9–11] или рассчитаны по данным работ других авторов [3, 5, 6, 12–14]. Следует подчеркнуть, что авторы этих работ сами не оценивали величину синергического взаимодействия. Из рисунка очевидно, что для каждой из исследованных мощностей доз имеется определенный диапазон температур, синергически усиливающих действие ионизирующего излучения, внутри которого имеется температура, при которой эффект синергизма максимален. Эффективность синергического взаимодействия определяется как величиной температуры, при которой происходит облучение, так и мощностью дозы ионизирующего излучения. Видно,

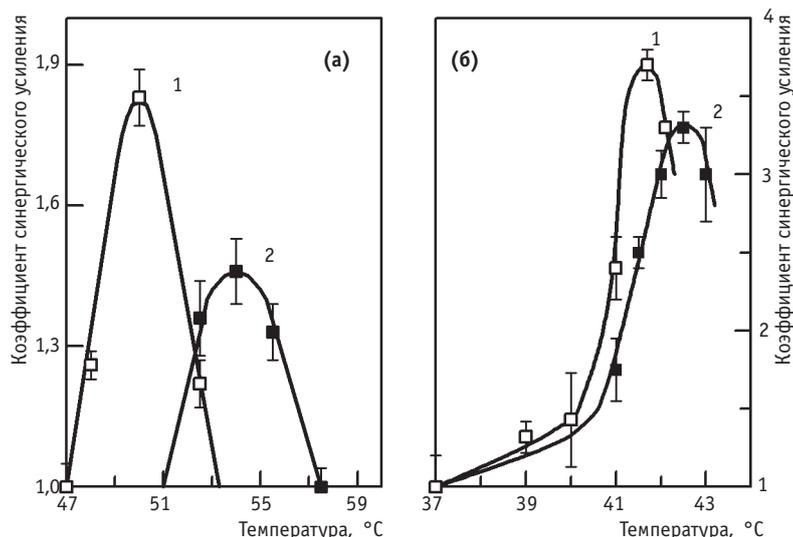


Рис. 2. Зависимость коэффициента синергического усиления инактивации диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (а) и культивируемых клеток млекопитающих СНО (б) после совместного действия гипертермии и ионизирующего излучения ((а) – 25 МэВ тормозное излучение, (б) – 250 кВ рентгеновское излучение) от температуры, при которой происходило облучение, и мощности дозы ионизирующего излучения: (а) – 10 и 250 Гр/мин, кривые 1 и 2 соответственно, (б) – 0,033 и 0,12 Гр/мин, кривые 1 и 2 соответственно

что с уменьшением мощности дозы для обеспечения максимального синергического взаимодействия как для дрожжевых, так и для клеток млекопитающих, необходимо понижать температуру, при которой происходило облучение. Такая закономерность указывает на принципиальную возможность синергических взаимодействий при низких интенсивностях воздействия терапевтических факторов. Большее значение коэффициента синергизма для клеток млекопитающих показывает, с точки зрения развиваемых нами представлений, большее число субповреждений, ответственных за синергизм.

В литературе имеются самые разнообразные точки зрения на зависимость величины синергизма от интенсивности применяемых агентов [5, 8, 10]. Некоторые из авторов утверждают, что с увеличением действующей температуры одновременного действия двух агентов эффективность синергического взаимодействия уменьшается [5, 8], другие констатируют, что в некоторых случаях с возрастанием действующей температуры эффективность синергического взаимо-

действия может увеличиваться [10]. Полученные нами куполообразные зависимости КСУ от температуры показывают, что обе этих ситуации могут фактически реализовываться в случае комбинированных воздействий. Действительно, как видно из рис. 2, для каждой фиксированной мощности дозы этот коэффициент может как возрастать (левые части кривых 1 и 2), так и уменьшаться (правые части кривых 1 и 2) с ростом температуры, при которой происходило облучение. Более того, точка пересечения кривых 1 и 2 указывает на температуру, при которой эффект может не зависеть от мощности дозы.

На рис. 3 приведены зависимости КТУ от продолжительности воздействия гипертермии при её последовательном применении с ионизирующим излучением на диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* (рис. 3а) и клетки китайского хомячка СНО (рис. 3б). Дрожжевые клетки подвергали сочетанному (последовательному) действию сначала ионизирующего излучения при мощностях доз (2 или 80 Гр/мин), а затем температуры (50 °С) – кривая 1. Кривая 2 от-

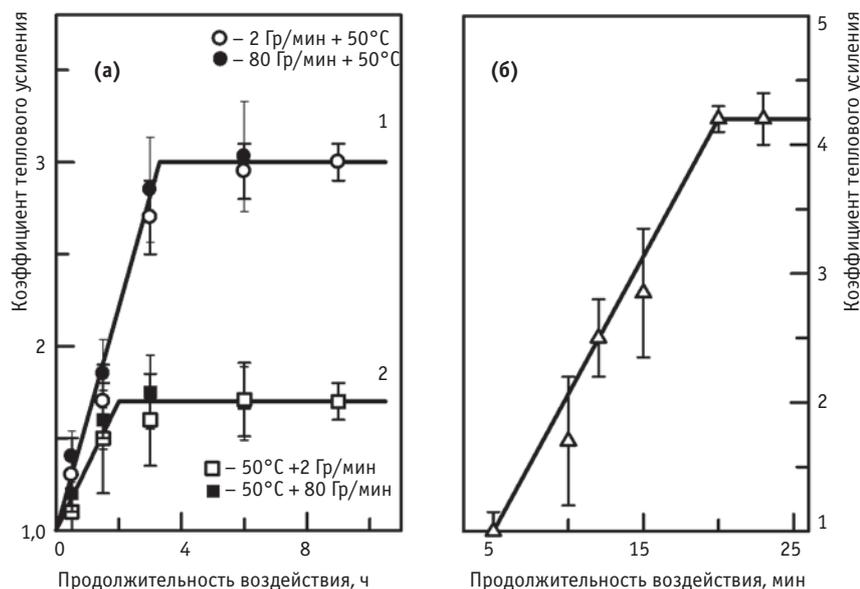


Рис. 3. Зависимость коэффициента теплового усиления от продолжительности действия гипертермии при инактивации диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (а) и клеток млекопитающих СНО (б). (а) – различные комбинации последовательного воздействия гипертермии (50 °С) и γ -квантов ^{60}Co , 2 и 80 Гр/мин (подробности в тексте); (б) – последовательное действие гипертермии (45,5 °С) и рентгеновского излучения 250 кВ, 2 Гр/мин

ражает аналогичные данные для обратной последовательности применяемых агентов. Из рис. 3а видно, что эффективность теплового усиления острого облучения не зависит от его мощности дозы, но последовательность применения агентов является очень важной – облучение дрожжевых клеток до нагрева было более эффективным, чем облучение после нагрева. Так, максимальное значение КТУ составляет 3,0 в первом случае и 1,7 – во втором. Другими словами, представленные данные показывают, что степень тепловой радиосенсибилизации была максимальной, когда пролонгированное тепловое воздействие (50 °С) применялось после облучения, и была меньше для обратной последовательности. Эффективность тепловой радиосенсибилизации при высокой мощности дозы была такой же (КТУ = 3), как и при мощности дозы, сниженной в 40 раз.

Эти данные, с точки зрения изложенной выше математической модели синергизма, указывают, вероятно, на более длительное сохранение субповреждений, образованных ионизирующим излучением, чем субповреждений, сформированных гипертермическим воздействием. По-видимому, элиминация и/или восстановление тепловых повреждений в процессе длительного нагрева не оказывали влияния на эффективность синергического взаимодействия, когда клетки облучали ионизирующим излучением, за которым следовало пролонгированное тепловое воздействие. В этом случае образуемые тепловые субповреждения могли, как можно предположить, сразу взаимодействовать со сравнительно более долгоживущими субповреждениями от ионизирующего излучения.

Для клеток китайского хомячка (рис. 3б) термическое воздействие (45,5 °С) было выполнено до облучения; результаты опубликованы другими авторами [14]. Увеличение значения КТУ означает прогрессивное повышение радиочувствительности с ростом продолжительности теплового воздействия. Также видно, что в обоих случаях имеется определенное значение продолжительности теплового воздействия (2–3 ч для дрожжевых клеток и около 20 мин для клеток млекопитающих), после которого дальнейшее увеличение радиочувствительности клеток не наблюдается. Именно такие закономерности прогнозировались описанной выше математической моделью.

Представляло интерес получить аналогичные данные для синергического взаимодействия химических токсикантов и гипертермии. В качестве такого примера мы выбрали сочетание цисплатина и гипертермии, которое часто применяют для противоопухолевого лечения. В первом приближении, при действии химических агентов эквивалентом дозы может служить продолжительность действия, в то время как аналогом мощности дозы будет концентрация химических препаратов. Действительно, с увеличением дозы ионизирующего излучения возрастает число радиационных повреждений, а мощность дозы влияет на скорость формирования этих повреждений. В случае действия химических токсикантов с ростом продолжительности их действия увеличивается число формируемых ими повреждений, а изменение концентрации препаратов изменяет скорость их формирования. Именно такая ситуация имела место в наших экспериментах.

Тогда можно ожидать, что уменьшение или увеличение концентрации цисплатина должно сопровождаться соответствующим уменьшением или увеличением действующей температуры для сохранения максимального синергического эффекта. На рис. 4 приведена зависимость КСУ от действующей температуры для дрожжевых клеток (рис. 4а) и для клеток млекопитающих (рис. 4б). Для расчета этой зависимости в первом случае мы использовали наши собственные экспериментальные данные [16], во втором – данные, опубликованные другими авторами [15]. Видно, что в обоих случаях синергический эффект для фиксированных концентраций препаратов наблюдается лишь в определенном диапазоне температур, в пределах которого можно наблюдать максимальное синергическое усиление одновременного действия противоопухолевого препарата и гипертермии. Наши новые результаты связаны с зависимостью синергизма от концентрации изученных соединений – при уменьшении

коэффициента синергического усиления от температуры, при которой происходило действие цисплатина, на инактивацию диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (а) и клеток китайского хомячка CHO (б) после одновременного действия гипертермии и цисплатина: (а) – 167 и 835 мкмоль/л, кривые 1 и 2 соответственно; (б) – 3 и 6 мкмоль/л, кривые 1 и 2 соответственно

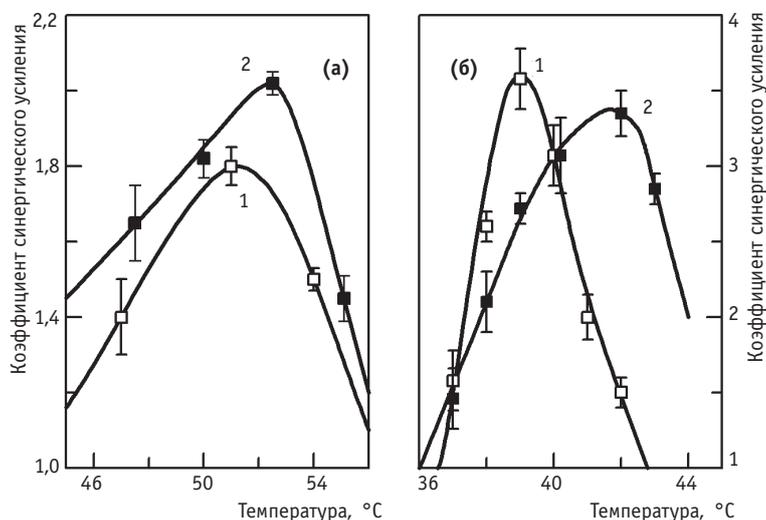


Рис. 4. Зависимость коэффициента синергического усиления от температуры, при которой происходило действие цисплатина, на инактивацию диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (а) и клеток китайского хомячка CHO (б) после одновременного действия гипертермии и цисплатина: (а) – 167 и 835 мкмоль/л, кривые 1 и 2 соответственно; (б) – 3 и 6 мкмоль/л, кривые 1 и 2 соответственно

концентрации препарата температура, при которой наблюдается максимальное синергическое усиление, также снижается. При этом весь диапазон действующих температур, синергически взаимодействующих с химическими агентами, смещается в область более низких значений. Снова отметим, что дрожжевые клетки более термоустойчивы, поэтому для них диапазон температур, синергически усиливающих действие цисплатина, смещается в область более высоких ее значений, поскольку при более низких температурах не наблюдалась инактивация дрожжевых клеток и, следовательно, $K_{СУ} = 1$.

Результаты, представленные в данной работе и опубликованные ранее [9–11, 16], демонстрируют существование некоторых общих закономерностей проявления синергического взаимодействия для дрожжевых клеток и клеток млекопитающих, которые, вероятно, не зависят от природы физических и химических факторов, используемых при комбинированных воздействиях. Можно полагать, что знание и учет описанных в данной работе идей и общих закономерностей эффектов комбинированных воздействий будут полезными для специалистов, использующих такие воздействия в различных практических направлениях, в частности для стерилизации медицинского оборудования, продуктов питания, оптимизации комбинированных методов лечения опухолей, а также при разработке норм радиационной безопасности в случае многофакторных воздействий.

Выводы

1. Выявлены общие закономерности проявления синергизма после комбинированного воздействия гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином на дрожжевые клетки и клетки млекопитающих.

2. При одновременном действии изученных факторов синергизм регистрируется лишь в пределах определенного температурного диапазона, внутри которого имеется оптимальная температура, обеспечивающая максимальный коэффициент синергического усиления.

3. С уменьшением мощности дозы ионизирующего излучения или концентрации цисплатина оптимальная температура, обеспечивающая максимальный синергический эффект, смещается в область более низких значений температур.

4. При последовательном воздействии гипертермии и ионизирующего излучения на дрожжевые клетки и клетки млекопитающих эффект комбинированного воздействия увеличивается с ростом темпера-

туры до определенного предела, после чего он остается постоянным.

Работа выполнена в рамках РГНФ и Правительства Калужской области научного проекта № 15-16-40010, а также гранта РФФИ № 16-34-00770.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин А.М., Каушанский Д.А. Прикладная радиобиология. Теоретические и технические основы. – М.: Энергоиздат. 1981. 222 с.
2. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина. 1992. 320 с.
3. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. – Lippincott: Williams and Wilkins. 2011. 576 pp.
4. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С. Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей // В кн.: «Терапевтическая радиология. Руководство для врачей». Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК». 2010. С. 13–26.
5. Streffer C., Vauper P., Hahn G. Biological Basis of Oncologic Thermo-therapy. – Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer Verlag. 1990. 169 pp.
6. Sugahara T., Saito M. (eds.) Hyperthermic Oncology. Vol. I. – London: Taylor & Francis. 1988. vol. II. London: Taylor & Francis. 1989. 950 pp.
7. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований // В кн.: «Терапевтическая радиология. Руководство для врачей». Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК». 2010. С. 7–12.
8. Кузин А.М. Проблема синергизма в радиобиологии // Известия АН СССР. Серия биол. 1983. № 4. С. 485–502.
9. Жураковская Г.П. Общие закономерности и прогнозирование синергического взаимодействия факторов окружающей среды. Дисс. докт. биол. наук. – Обнинск. 2001. 314 с.
10. Петин В.Г., Жураковская Г.П., Комарова Л.Н. Радиобиологические основы синергического взаимодействия в биосфере. – М.: ГЕОС. 2012. 219 с.
11. Petin V.G., Kim J.K. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors. – New York: Nova Sciences Publisher. 2016. 337 pp.
12. Ben-Hur E. Mechanisms of the synergistic interaction between hyperthermia and radiation in cultured mammalian cells // J. Radiat. Res. 1976. Vol. 17. № 2. P. 92–98.
13. Ben-Hur E., Elkind M.M. Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells: damage and repair of single-stranded DNA and a DNA complex // Radiat. Res. 1974. Vol. 59. № 2. P. 484–495.
14. Dewey W.C., Holahan E.V. Hyperthermia – basic biology // Prog. Exp. Tumor Res. 1984. Vol. 28. P. 198–219.
15. Urano M., Kahn J., Majima H. et al. The cytotoxic effect of cis-diamminedichloroplatinum(II) on cultured Chinese hamster ovary cells at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis // Int. J. Hyperthermia. 1990. Vol. 6. № 3. P. 581–590.
16. Евстратова Е.С. Синергизм и восстановление клеток после комбинированного действия химических агентов с ионизирующим излучением или гипертермией. Дисс. канд. биол. наук. – Обнинск. 2015. 121 с.

DOI 10.12737/article_5a25317ce480f3.74497732

Comparison of the Combined Effects of Hyperthermia with Ionizing Radiation or Cisplatin on Yeast and Mammalian Cells

M.D. Pronkevich¹, E.S. Evstratova¹, S.V. Belkina¹, Yu.N. Anokhin^{1,2}, V.G. Petin¹

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: vgpetin@yahoo.com.
2. Obninsk Institute of Atomic Energy, Obninsk, Russia

M.D. Pronkevich – PhD Biol., Senior Researcher; E.S. Evstartova – PhD Biol., Researcher; S.V. Belkina – PhD Biol. Senior Researcher; Yu.N. Anokhin – Head of Med. Phys. Dep., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, PhD Med.; V.G. Petin – Head of Biophys. Lab., Dr. Sc. Biol., Prof., Member of Editorial Board of *Korean Journal of Environmental Biology*.

Abstract

Purpose: To compare radiation responses of yeast and mammalian cells to combined actions of various agents and on this basis to draw a conclusion about the possibility of synergy ideas application in medical radiology.

Material and methods: The yeast cells of *Saccharomyces cerevisiae* were exposed to the combined action of hyperthermia (22–58 °C, exposure time 0–9 hrs) with ionizing radiation (25 MeV bremsstrahlung 5 and 25 Gy/min or γ -rays ⁶⁰Co, 2, 10, and 80 Gy/min, acute irradiation) or anti-tumor drug cisplatin (0.05 or 0.25 mg/ml, exposure time 0–3 hrs). The result of synergistic interaction for yeast cells was assessed by the survival curves obtained by the authors after separate exposure to hyperthermia, ionizing radiation, cisplatin and after combined action of hyperthermia with ionizing radiation or cisplatin. To quantify the synergistic interaction of similar combined actions on mammalian cells, the data published by other authors have been used who did not evaluate the synergistic effect themselves.

Results: The synergistic interaction of hyperthermia with ionizing radiation or cisplatin was established for yeast and mammalian cells. It is shown that the synergistic effect of the simultaneous action of these agents is observed only within a certain temperature range, within which there is an optimal temperature at which the greatest synergism occurs. This optimal temperature is shifted to lower values with a decrease in the dose rate of ionizing radiation or concentration of cisplatin. For sequential application of hyperthermia and ionizing radiation the effect of combined action increases with an increase in acting temperature up to a certain limit, after which it remains constant. These results are interpreted using the mathematical models previously proposed, in accordance with which the synergism is determined by the formation of additional damage due to the interaction of sub-damage that are not effective after separate application of agents.

Despite the fact that all of the data presented were obtained at temperatures far beyond the ambient temperature, it is not excluded that there could be optimal intensities of harmful agents existing in the biosphere and capable of interacting with physiological heat of animals and man in a synergistic manner. Hence, the assessment of health or environmental risks from numerous natural and man-made agents at the level of intensities found in environmental and occupational settings should take into account synergistic interaction between harmful agents.

Conclusion: The general regularities of synergistic effects of combined action of hyperthermia with ionizing radiation or with cisplatin for yeast and mammalian cells have been established – the existence of optimal parameters for acting agents providing the highest synergy and its dependence on the intensity of agents applied.

Key words: ionizing radiation, hyperthermia, cisplatin, combined actions, synergism, optimization, yeast, mammalian cells

REFERENCES

1. Kuzin A.M., Kaushanskiy D.A. Prikladnaya radiobiologiya. Teoreticheskiye i tekhnicheskiye osnovy. – M.: Energoizdat. 1981. 222 pp.
2. Yarmonenko S.P., Konoplyanikov A.G., Vaynson A.A. Klinicheskaya radiobiologiya. – M.: Meditsina. 1992. 320 pp.
3. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott: Williams and Wilkins. 2011. 576 pp.
4. Kurpeshev O.K., Mardynskiy Yu.S. Radiomodifikatory v luchevoy terapii opukholey // V kn.: «Terapevticheskaya radiologiya. Rukovodstvo dlya vrachey». Pod red. A.F. Tsyba. Yu.S. Mardynskogo. – M.: OOO «MK». 2010. P. 13–26.
5. Streffer C., Vauper P., Hahn G. Biological Basis of Oncologic Thermo-therapy. – Berlin. Heidelberg. New York. London. Paris. Tokyo. Hong Kong: Springer Verlag. 1990. 169 pp.
6. Sugahara T., Saito M. (eds.) Hyperthermic Oncology. vol. I. London: Taylor & Francis. 1988. vol. II. – London: Taylor & Francis. 1989. 950 pp.
7. Tsyb A.F., Gulidov I.A. Sovremennoye sostoyaniye luchevoy terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy // V kn.: «Terapevticheskaya radiologiya. Rukovodstvo dlya vrachey». Pod red. A.F. Tsyba. Yu.S. Mardynskogo. – M.: LLC «MK». 2010. P. 7–12.
8. Kuzin A.M. Problema sinergizma v radiobiologii // Izvestiya AN SSSR. Seriya biologicheskaya. 1983. № 4. P. 485–502.
9. Zhurakovskaya G.P. Obshchiye zakonomernosti i prognozirovaniye sinergicheskogo vzaimodeystviya faktorov okruzhayushchey sredy. – Obninsk: Diss. dokt. biol. nauk. 2001. 314 pp.
10. Petin V.G., Zhurakovskaya G.P., Komarova L.N. Radiobiologicheskiye osnovy sinergicheskogo vzaimodeystviya v biosfere. – M.: GEOS. 2012. 219 pp.
11. Petin V.G., Kim J.K. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors. – New York: Nova Sciences Publisher. 2016. 337 pp.
12. Ben-Hur E. Mechanisms of the synergistic interaction between hyperthermia and radiation in cultured mammalian cells // J. Radiat. Res. 1976. Vol. 17. № 2. P. 92–98.
13. Ben-Hur E., Elkind M.M. Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells: damage and repair of single-stranded DNA and a DNA complex // Radiat. Res. 1974. Vol. 59. № 2. P. 484–495.
14. Dewey W.C., Holahan E.V. Hyperthermia – basic biology // Prog. Exp. Tumor Res. 1984. Vol. 28. P. 198–219.
15. Urano M., Kahn J., Majima H. et al. The cytotoxic effect of cis-diamminedichloroplatinum(II) on cultured Chinese hamster ovary cells at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis // Int. J. Hyperthermia. 1990. Vol. 6. № 3. P. 581–590.
16. Evstratova E.S. Sinergizm i vosstanovleniye kletok posle kombinirovannogo deystviya khimicheskikh agentov s ioniziruyushchim izlucheniym ili gipertermiyey. – Obninsk: diss. kand. biol. nauk. 2015. 121 pp.

DOI 10.12737/article_5a2532f0a48001.58439636

А.М. Скоробогатов¹, М.Г. Герменчук², А.В. Симонов¹, О.М. Жукова², О.Н. Апанасюк¹
ОБ УСТАНОВЛЕНИИ ГРАНИЦ ЗОН РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ
КРУПНЫХ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ. СООБЩЕНИЕ II. ПРИНЦИПИАЛЬНЫЙ ПОДХОД

1. Институт проблем безопасного развития атомной энергетики Российской академии наук, Москва. E-mail: sam@ibrae.ac.ru
2. Республиканский центр по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды, Минск, Белоруссия

А.М. Скоробогатов – н.с.; М.Г. Герменчук – к.т.н., Первый зам. нач., эксперт МАГАТЭ; А.В. Симонов – к.псх.н., зав. отделом; О.М. Жукова – к.т.н., нач. отдела, эксперт МАГАТЭ; О.Н. Апанасюк – с.н.с.

Реферат

Цель: Развитие методов установления границ зон радиоактивного загрязнения, возникших в результате крупных аварий.

Результаты: Предложены подходы к установлению зон радиоактивного загрязнения и определения их границ, в основе которых положено понятие учетной единицы зоны радиоактивного загрязнения. За единицу учета указанной зоны предлагается принять понятие участка, являющегося обобщенным представлением земельного участка, населенного пункта, лесничества и/или акватории поверхностного водного объекта, которые представляют собой минимальные единицы кадастрового учета в рамках Государственного кадастра, административно-территориального учета в рамках классификаторов административно-территориальных образований, учета лесного фонда в рамках лесного реестра и учета водных объектов в рамках Государственного водного реестра.

Основной формальной процедурой является определение статуса зоны радиоактивного загрязнения по каждому из участков, подвергшихся радиационному воздействию, по условию превышения уровня вмешательства (критерия) соответствующим показателем радиационной обстановки. При подготовке нормативного документа об установлении зон радиоактивного загрязнения составляют перечень земельных участков и населенных пунктов с указанием статуса зоны радиоактивного загрязнения (ранга), категории участка и его уникального номера. Используя сведения об описании границ участков, составляют упорядоченный по статусу зон радиоактивного загрязнения перечень координат характерных точек, расположенных на границах зон радиоактивного загрязнения, который может также представлять неотъемлемую часть нормативно-правового акта, устанавливающего границы зон радиоактивного загрязнения.

Выводы: Принятие за единицу учета зоны радиоактивного загрязнения земельного участка, населенного пункта или акватории поверхностного водного объекта позволяет объективно сформировать зоны радиоактивного загрязнения, определить их границы с помощью простых формальных процедур и заданного количества показателей. Зоны радиоактивного загрязнения могут быть представлены в виде совокупных перечней кадастровых участков и населенных пунктов, а их границы (береговые линии) представляются через соответствующие описания границ участков, имеющих отличный друг от друга статус зоны радиоактивного загрязнения.

Ключевые слова: радиационные аварии, зона радиоактивного загрязнения, граница зоны радиоактивного загрязнения, авария на Чернобыльской АЭС

Поступила: 30.10.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

Радиационные аварии, то есть чрезвычайные ситуации с фактором радиационного воздействия, относятся к категории весьма редких событий. Вместе с тем, они могут обусловить радиоактивное загрязнение значительных по площади территорий, что является основным фактором, оказывающим влияние на состояние здоровья и условия жизнедеятельности людей. Другой их отличительной особенностью является то, что люди не могут оценить, что им угрожает, так как человек не видит и не чувствует радиацию.

Имеющийся опыт реагирования и преодоления последствий крупных радиационных аварий показывает, что на ранней фазе аварии, наряду с предотвращением неконтролируемых выбросов радиоактивности и оказанием неотложной медицинской помощи пострадавшим, необходимо применение оперативных мер по предотвращению возникновения детерминированных эффектов у населения и персонала (укрытие, йодная профилактика, эвакуация) [1].

Принятие таких решений осуществляется на основе данных и прогнозов радиационной обстановки, требует скоординированной работы всех элементов системы аварийного реагирования на радиационные аварии. В случае аварии на АЭС «Фукусима-1» (2011 г.) неадекватная оценка радиологических рисков привела к необоснованному расширению зон эвакуации и го-

товности к эвакуации населения, затрагивающих около 78 тыс. человек [2].

Важное значение имеет своевременное информирование и оповещение населения и органов местного самоуправления о происшедшей аварии, изменении радиационной обстановки, возможной опасности и необходимых мерах защиты. Несвоевременное и противоречивое информирование населения при аварии на АЭС «Три-Майл Айленд» 28 марта 1979 г. привело к возникновению панических настроений, в результате чего из 40-км зоны вокруг станции выехало более 100 тыс. человек, здоровью которых радиация практически не угрожала [3].

После окончания радиоактивных выпадений и проведения первоочередных мероприятий необходимо поэтапное осуществление мер по защите населения. По мере уточнения радиационной обстановки, уровней излучения на местности, доз облучения населения, концентрации радионуклидов в почве, воздухе, воде, пищевых продуктах становится возможным проведение зонирования территорий, определения и реализации комплекса необходимых защитных мер, дифференцируемых по установленным зонам радиоактивного загрязнения.

В случае аварии на Чернобыльской АЭС (1986 г.) некоторые решения по применению неотложных защитных мер принимались на основе обобщенной картографической информации об уровнях радиоактивного загрязнения [4]. Это карта ближнего следа

(до 100 км от ЧАЭС), подготовленная 2 мая 1986 г. на основании данных гамма-съемки атмосферы и местности, и карта изолиний мощности экспозиционной дозы, подготовленная 10 мая 1986 г. [4]. Возможно, для принятия неотложных решений по защите населения использование такой обобщенной информации оправданно, но для организации работ по преодолению последствий в поставарийный период она не вполне пригодна. Так, на картах изолиния 3 мР/ч (зона жесткого контроля с отселением части населения – беременных и детей) по состоянию на 10 мая 1986 г. была проведена практически через центр города Хойники Белоруссии [5]. На картах радиоактивного загрязнения Брянской области за 1986 и 1996 гг. изолиния уровня загрязнения ¹³⁷Cs в 5 Ки/км² (разделяющая зону проживания с правом на отселение от зоны проживания с льготным социально-экономическим статусом) проведена через центр города Клинцы [5]. На практике в таких случаях принимаются консервативные решения – для всего населенного пункта устанавливается зона радиоактивно-го загрязнения более высокого статуса.

Законодательствами Республики Беларусь и Российской Федерации [6, 7] предусмотрено, что зоны радиоактивного загрязнения устанавливаются на основании данных контроля и прогноза радиационной обстановки. Несмотря на то, что законодательно закреплены определенные критерии для установления зон радиоактивного загрязнения и определения их статуса, до настоящего времени отсутствует методология определения их границ. Зоны радиоактивного загрязнения как в Белоруссии, так и в России устанавливаются Перечнями населенных пунктов, находящихся в границах зон радиоактивного загрязнения вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, формируемых на основе данных об уровнях загрязнения окружающей среды (Росгидромет и Минприроды Белоруссии) и дозах облучения населения (Роспотребнадзор и Минздрав Белоруссии). В таком случае границей зоны радиоактивного загрязнения становится граница насе-

ленного пункта, а иные окрестные территории как бы исключаются из зонирования.

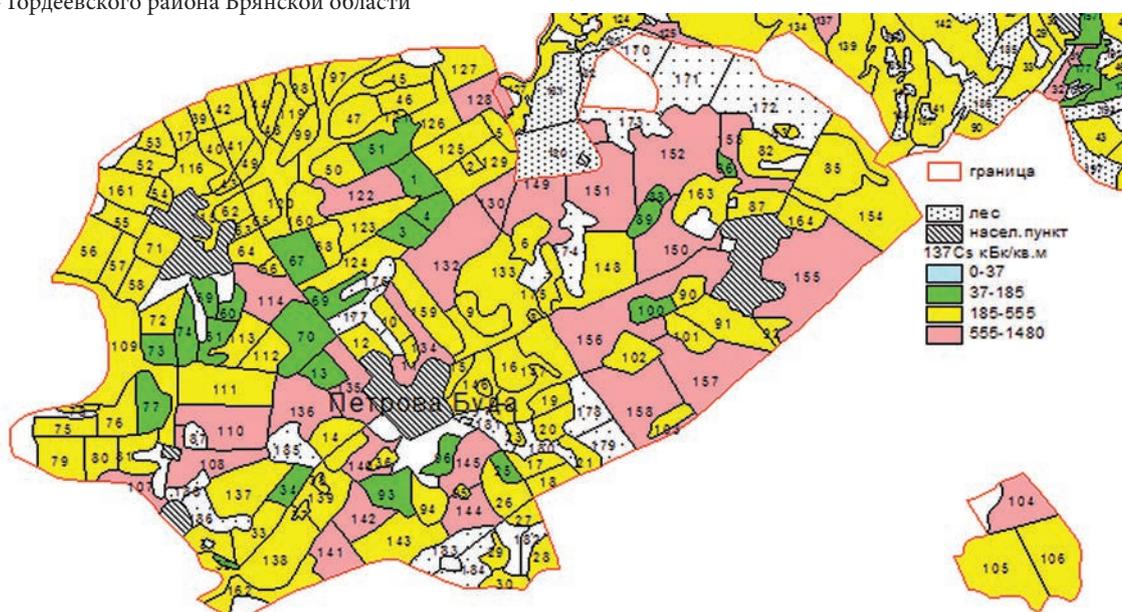
Уровни загрязнения других участков территории, прежде всего земель сельскохозяйственного назначения и лесов, определяются на основании данных радиационного мониторинга компетентными организациями Минсельхоза России, Рослесхоза, Минсельхозпрода и Минлесхоза Белоруссии.

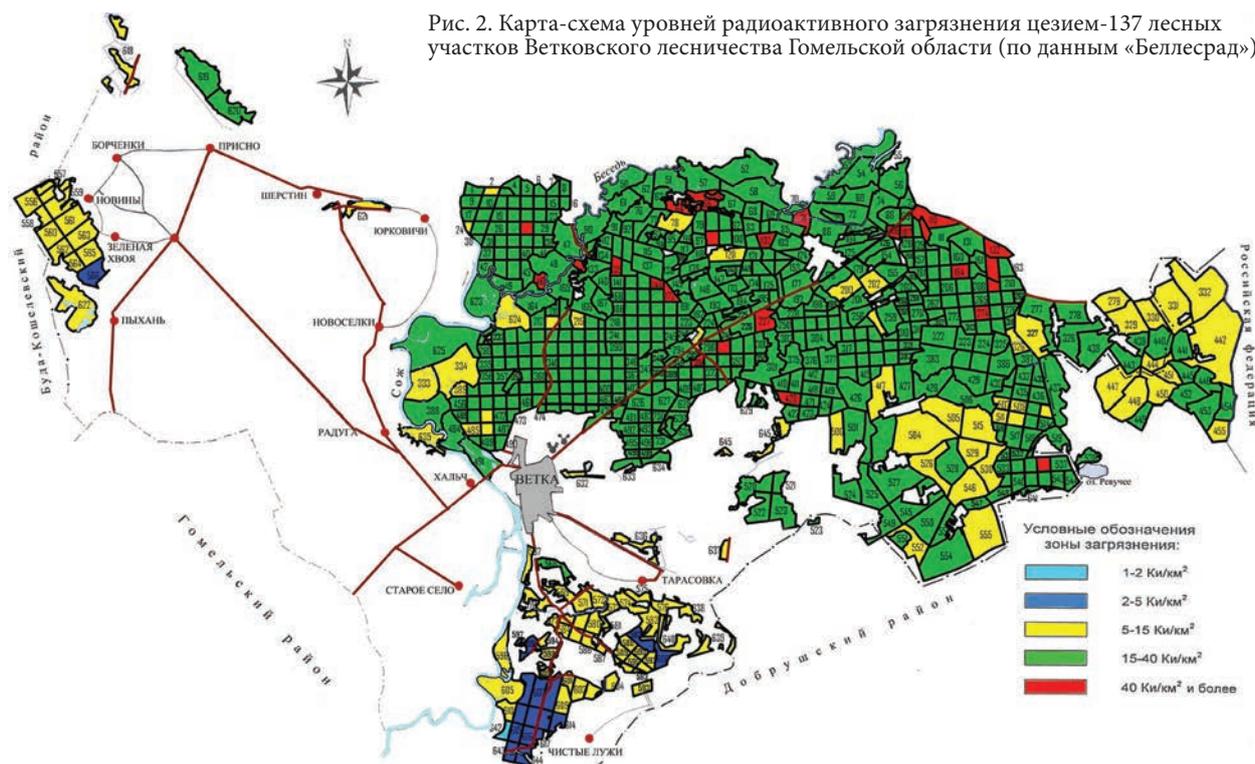
За прошедшие после чернобыльской аварии годы накоплены значительные объемы информации о загрязнении земельных участков различного целевого назначения.

В рамках реализации федеральной целевой программы «Преодоление последствий радиационных аварий на период до 2015 г.» (далее – ФЦП) в 2013–2015 гг. специалистами Всероссийского научно-исследовательского института радиологии и агроэкологии (ФГБНУ ВНИИРАЭ) разработаны паспорта безопасности проживания на радиоактивно загрязненных территориях. В частности, по наиболее пострадавшей в результате чернобыльской катастрофы Брянской области, подготовлено более 200 таких паспортов, включающих сведения о загрязнении различных участков сельскохозяйственного назначения (рис. 1) [8].

При реализации мероприятий совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства в 2005–2015 гг. Всероссийским научно-исследовательским институтом лесоводства и механизации лесного хозяйства (ФБУ ВНИИЛМ) и Государственным учреждением по защите и мониторингу леса «Беллесозащита» (бывшее Государственное учреждение радиационного контроля и радиационной безопасности «Беллесрад») Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь получены данные о радиоактивно загрязнении лесных участков, расположенных на пострадавших от чернобыльской катастрофы территориях России и Белоруссии (рис. 2) [9].

Рис. 1. Карта-схема загрязнения земельных участков цезием-137 сельхозпредприятия СПК «Петровобудское» Гордеевского района Брянской области





Результаты

В рамках настоящей работы сформировано следующее определение.

Зона радиоактивного загрязнения – земли и объекты на них, на которых вследствие радиационного воздействия из-за чрезвычайной ситуации с источниками ионизирующего излучения применяются защитные меры и/или устанавливаются особые режимы (хозяйствования, проживания, деятельности граждан, осуществления государственного экологического и эпидемиологического мониторинга) и/или создаются особые экономические условия, применяются специальные меры социальной защиты населения и работников (персонала).

В зону радиоактивного загрязнения могут попадать участки, относящиеся к различным категориям земель.

В соответствии с законодательством Республики Беларусь и Российской Федерации [10, 11] земли по своему целевому назначению подразделяются на следующие категории:

- земли сельскохозяйственного назначения;
- земли населённых пунктов;
- земли промышленности, энергетики, транспорта, связи, радиовещания, телевидения, информатики;
- земли для обеспечения космической деятельности;
- земли обороны, безопасности и земли иного специального назначения;
- земли особо охраняемых территорий и объектов;
- земли лесного фонда;
- земли водного фонда;
- земли запаса.

Каждый земельный участок, как часть поверхности Земли, имеет фиксированные границы, площадь,

местоположение, правовой статус и другие характеристики, отражаемые в земельном реестре (кадастре) и иных документах государственного учета и регистрации [12, 13].

Такие характеристики земельного участка, как наличие установленных границ, определенное местоположение и целевое назначение, предлагается использовать при определении и установлении границ зон радиоактивного загрязнения, включающих не только населенные пункты, но и участки всех перечисленных выше категорий. Для этого обеспечивают консолидацию всех имеющихся данных радиационного мониторинга, проводимого различными ведомствами и организациями.

Зонирование территорий в таком случае может рассматриваться как процесс выделения территории по степени радиоактивного загрязнения, режимам проживания и ведения хозяйственной деятельности как совокупности земельных участков различного целевого назначения.

Следует особо отметить, что в данном случае населенный пункт рассматривают как единое целое (в пределах его границ) несмотря на то, что в состав населенного пункта могут входить земельные участки различного целевого назначения (например, из земель жилой, общественно-деловой, производственной, инженерной и транспортной инфраструктуры, рекреационной, сельскохозяйственной, специального назначения, военных объектов и иных территориальных зон).

Каждый земельный участок и населенный пункт Ω (далее – участок) характеризуется следующими параметрами:

- категория (целевое назначение) участка (k);

Таблица 1

Зоны радиоактивного загрязнения, определенные в соответствии законодательствами России и Белоруссии

Белоруссия	Россия	Предлагаемый ранг зоны ¹ , <i>r</i>
Зона проживания с периодическим радиационным контролем	Зона проживания с льготным социально-экономическим статусом	1
Зона проживания с правом на отселение	Зона проживания с правом на отселение	2
Зона последующего отселения	–	3
Зона первоочередного отселения	Зона отселения	4
Зона эвакуации (отчуждения)	Зона отчуждения	5

Примечание: ¹ – определяется идентичными для России и Белоруссии уровнями вмешательства

- учетный номер участка в определенном для данной категории земель реестра (кадастра) или классификатора (*n*)¹ [13];
- граница участка, как некоторое множество опорных точек с указанием географических координат долготы (*x*) и широты (*y*), через которые проходит его граница (береговая линия) [14].

Радиационное воздействие, обусловленное радиоактивным загрязнением участка вследствие чрезвычайной ситуации, в свою очередь в соответствии с действующим законодательством в Белоруссии и России [6, 7] определяется следующими, измеряемыми на текущий момент времени, параметрами (характеристиками):

- удельная активность радионуклида *i* в почве (плотность радиоактивного загрязнения) ($A_{i,n}$);
- средняя годовая эффективная доза облучения жителей населенного пункта (*E*).

Для более дифференцированной характеристики уровня радиоактивного воздействия с учетом категорий участка предлагается применение следующих величин:

- средняя мощность дозы гамма-излучения на участке (\bar{D}_n);
- средняя удельная активность радионуклида в сельскохозяйственной и лесной продукции, водных ресурсах, пищевой продукции или продовольственном сырье, произведенной на участке ($A_{i,l,n}$);
- удельный вес проб *j*-ой пищевой продукции или продовольственного сырья, не отвечающих по радиационным факторам требованиям технических регламентов по безопасности ($h_{j,k,n}$).

Для каждого статуса зон радиоактивного загрязнения в таком случае разрабатывают диапазоны уровней вмешательства (зонирования) для предлагаемых величин. Подходы к разработке диапазонов уровней вмешательства (зонирования) подлежат дальнейшему обсуждению и выходят за пределы настоящей статьи.

Наблюдение за изменением радиационной обстановки осуществляется в рамках государственного экологического мониторинга, санитарно-эпидемиологического надзора (социально-гигиенического мо-

нитинга) и иных систем мониторинга. В результате проведения мониторинга для каждого участка может быть получена оценка величин, характеризующих радиационную обстановку либо путем прямых измерений (наиболее предпочтительно, но не всегда оперативно достижимо для всех участков), либо (при отсутствии данных прямых измерений) на основе моделирования.

Поскольку основные работы по зонированию начинаются после того, как прекратились радиоактивные выбросы, естественно консервативное предположение о том, что последующие изменения радиационной обстановки связаны только с радиоактивным распадом выпавших в результате аварии радионуклидов.

В настоящее время в России и Белоруссии законодательно определены [6, 7] следующие зоны радиоактивного загрязнения (табл. 1).

Отнесение участка к той или иной зоне радиоактивного загрязнения *r* осуществляется при превышении установленных значений уровней вмешательства на предусмотренный действующим законодательством период зонирования $t_{норм}$ (не более чем на 5 лет). При этом следует учитывать распад радионуклидов и возможное изменение (снижение) статуса внутри периода зонирования. То есть, если статус (ранг) зоны снижается внутри интервала зонирования, то необходимо сократить объем защитных мер и не предусматривать масштабирование проблемы на территории, которые в ближайшем будущем выйдут из зоны (снизится статус зоны).

При проведении зонирования для населенных пунктов предлагается использовать средневзвешенные значения показателей по участкам, составляющим собственно населенный пункт. В данном случае приоритетными при принятии решения об отнесении населенного пункта к той или иной зоне радиоактивного загрязнения являются дозовые показатели.

Таким образом, после определения рангов земельных участков всех категорий (с учетом объединения сопредельных участков, имеющих равные ранги) будут определены границы зон радиоактивного загрязнения как общие границы участков, отнесенных к одной и той же зоне радиоактивного загрязнения.

При подготовке документа об установлении зон радиоактивного загрязнения составляется перечень земельных участков с указанием статуса зоны радиоактивного загрязнения (ранга), категории участка и его уникального номера, что по существу и определит границы зон радиоактивного загрязнения.

¹ Для земельных участков это может быть регистрационный номер в кадастре объектов недвижимости, для водохозяйственных и водных объектов – код объекта в государственном водном реестре, для лесного фонда – код в лесном реестре и для населенных пунктов – код населенного пункта в классификаторе объектов административно-территориального деления и т.д.

В итоге, появляется возможность составить упорядоченный по рангам (стагусам зон радиоактивного загрязнения) перечень координат реперных точек (X_p , Y_p), расположенных на границе зон радиоактивного загрязнения, который составит неотъемлемую часть нормативно-правового акта, устанавливающего границы зон радиоактивного загрязнения.

Обсуждение

Опыт преодоления последствий крупных радиационных аварий показывает, что необоснованное с радиологической точки зрения установление зон радиоактивного загрязнения приводит к масштабированию последствий аварии как с точки зрения экономики (сокращается производство, возрастают издержки на обеспечение радиационного контроля, трудности с реализацией продукции и т.д.), так и по социально-психологическим факторам.

Соизмеримое с реальным радиационным воздействием определение зон радиоактивного загрязнения и, соответственно, комплекса проводимых в поставарийный период защитных и реабилитационных мероприятий, позволяет оптимизировать затраты на их проведение и обеспечивать радиационную безопасность населения эквивалентно возникающим рискам.

В соответствии с действующим законодательством двух государств зона радиоактивного загрязнения в настоящее время определяется как перечень населенных пунктов, находящихся в границах зон радиоактивного загрязнения вследствие радиационных аварий. Вместе с тем, методических процедур по установлению этих границ не существует, что приводит к парадоксальной ситуации: населенные пункты находятся внутри зон, границы которых не определены.

Для реализации положений законодательства об установлении границ зон радиоактивного загрязнения предлагается за единицу учета зоны радиоактивного загрязнения принять земельный участок и/или населенный пункт, как совокупность земельных участков различного целевого назначения.

Заключение

Принятие за единицу учета зоны радиоактивного загрязнения земельного участка и/или населенного пункта позволяет использовать уже существующие описания их границ, имеющиеся данные систем радиационного мониторинга и определить границы зон радиоактивного загрязнения с помощью несложных с технической точки зрения процедур.

К числу возможных трудностей реализации предлагаемого подхода к определению границ и установлению зон радиоактивного загрязнения относится необходимость привязки результатов государственного мониторинга радиационной обстановки к кадастровым участкам, что требует доработки соответствующих методических документов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и соавт. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. Под общей ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова. – М.: ИздАТ. 2001. С. 297–500.
2. Авария на АЭС «Фукусима-Дайити». Доклад Генерального директора МАГАТЭ. GC(59)/14. МАГАТЭ. 2015. STI/PUB/1710. 279 с.
3. Центр по инцидентам и аварийным ситуациям – Международное агентство по атомной энергии – Венский международный центр. Уроки реагирования на радиационные аварийные ситуации (1945–2010 гг.). МАГАТЭ. Вена. IAEA-EPR. 2013. 175 с.
4. А.М. Скоробогатов, М.Г. Герменчук, А.В. Симонов и соавт. Об установлении границ зон радиоактивного загрязнения в результате крупных радиационных аварий. Сообщение I. Ретроспективный анализ // Мед. радиол. и радиац. безопасность. Т. 62. № 5. 2017. С. 11–20.
5. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия-Беларусь). Под ред. Ю.А. Израэля, И.М. Богдевича. – Москва–Минск: Изд-во Фонд «Инфосфера»-НИА-Природа. 2009. 140 с.
6. Закон Республики Беларусь от 22 февраля 1991 г. № 634-ХП «О социальной защите граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС».
7. Закон РФ от 15 мая 1991 г. № 1244-1 «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС».
8. Сводный комплексный радиологический паспорт сельскохозяйственных предприятий для Гордеевского района Брянской области. г. Обнинск. ВНИИРАЭ. 2015, 229 с.
9. Разработка совместных действий по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в лесном хозяйстве: «Разработка и внедрение современных методов и технологий, обеспечивающих снижение содержания радионуклидов в пищевой продукции» [Текст]: отчет о НИР (заключительный – ч.1). Государственное учреждение радиационного контроля и радиационной безопасности (Беллесрад) Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь. – Минск, 2005. 288 с. № ГР 20051975. Инв. № 031.
10. Закон Республики Беларусь от 23 июля 2008 г. № 425-3 «Кодекс Республики Беларусь о земле» // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. 30 июля 2008 г. № 2/1522.
11. Земельный кодекс Российской Федерации от 25 октября 2001 г. № 136-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации от 29 октября 2001 г. № 44. Ст. 4147 (ред. от 29.07.2017).
12. Федеральный закон от 24 июля 2007 г. № 221-ФЗ «О государственном кадастре недвижимости» // Собрание законодательства Российской Федерации от 30 июля 2007 г. № 31. Ст. 4017.
13. Приказ Министерства экономического развития РФ от 24 ноября 2015 г. № 877 «Об утверждении порядка кадастрового деления территории Российской Федерации, порядка присвоения объектам недвижимости кадастровых номеров, номеров регистрации, реестровых номеров границ» // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти от 14 марта 2016 г. № 11.
14. Постановление Правительства РФ от 29 апреля 2016 г. № 377 «Об утверждении Правил определения местоположения береговой линии (границы водного объекта), случаев и периодичности ее определения и о внесении изменений в Правила установления на местности границ водоохранных зон и границ прибрежных защитных полос водных объектов».

DOI 10.12737/article_5a2532f0a48001.58439636

About Defining the Borders of Radioactive Contamination Zones as a Result of Large Radiation Accidents.**Message II. The Principled Approach****A.M. Skorobogatov¹, M.G. Germenchuk², A.V. Simonov¹, O.M. Zhukova², O.N. Apanasyuk¹**

1. Nuclear Safety Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: sam@ibrae.ac.ru

2. Republican Center for Hydrometeorology, Control of Radioactive Contamination and Environmental Monitoring, Minsk, Belarus

A.M. Skorobogatov – Research Worker; M.G. Germenchuk – PhD Tech., First Deputy Head, Expert of the IAEA;

A.V. Simonov – PhD Psych., Head of Department; O.M. Zhukova – PhD Tech., Head of Department, Expert of the IAEA;

O.N. Apanasyuk – Senior Researcher

Abstract**Purpose:** Development of methods of establishing the borders of radioactive contamination caused by major radiation accidents.**Results:** Approaches for establishing Radioactive Contamination Zones (RCZ) and defining their borders are proposed based on the notion of a 'RCZ's accounting unit'. An area representing a generalized land plot, settlement, forestry and/or water body (i.e. minimum registration units of: the State Cadastre, the Administrative-Territorial Classifiers, the State Forest Registry, and the State Water Register) is proposed to be taken as the RCZ's accounting unit.

The basic formal procedure provides for identification of the RCZ status for each contaminated area based on the condition of intervention level (criterion) excess by the relevant radiation-situation index. When developing a regulatory document on RCZ establishment, a list of land plots and settlements is drawn up with indication of the RCZ status (rank), the plot's category and its unique number. Using information about the plot borders, a list of coordinates of characteristic points located at RCZ borders ranked by the RCZ status is made. Such a list may constitute an integral part of the relevant regulatory-and-legal document that establishes RCZ borders.

Conclusions: Taking of a land plot, settlement, forestry or water body as the 'RCZ's accounting unit' enables RCZ's establishment and determination of their borders using simple formal procedures and a specified number of indices. The RCZs can be presented as cumulative lists of cadastral plots and settlements, whereas their boundaries via the relevant descriptions of boundaries of the plots having different RCZ status.**Key words:** radiation accidents, zone of radioactive pollution, border of a zone of radioactive pollution, the Chernobyl accident**REFERENCES**

- Aleksakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A. i dr. Krupnye radiatsionnye avarii: posledstviya i zashchitnye mery [Major Radiation Accidents: Consequences and Protective Measures]. In L.A. Il'in, V.A. Gubanov (eds). – Moscow: Izdat, 2001. P. 297–500.
- Avariya na AES "Fukushima-Daiichi". Doklad General'nogo direktora. MAGATE [Accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. Director General's Report. IAEA]. GC(59)/14. IAEA. 2015. STI/PUB/1710. 279 pp.
- Tsentr po intsidentam i avariinym situatsiyam – Mezhdunarodnoe agentstvo po atomnoi energii – Venskii mezhdunarodnyi tsentr. Uroki reagirovaniya na radiatsionnye avariinnye situatsii (1945–2010 gody). MAGATE [The Incident and Emergency Center – International Atomic Energy Agency – Vienna International Center. Lessons Learned from Response to Radiation Emergencies (1945–2010 years). IAEA]. Vena, IAEA – EPR, 2013. 175 pp.
- Skorobogatov A.M., Germenchuk M.G., Simonov A.V. et al. Ob ustanovlenii granits zon radioaktivnogo zagryazneniya v rezul'tate krupnykh radiatsionnykh avari. Soobshchenie I. Retrospektivnyi analiz [About Defining the Borders of Radioactive Contamination Zones as a Result of Large Radiation Accidents. Message I. Post-Accident Analysis of Chernobyl Zoning Experience]. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' [Medical Radiology and Radiation Safety]. 2017. Vol. 62. No. 5. P. 11–20.
- Atlas sovremennykh i prognoznykh aspektov posledstviy avari na Chernobyl'skoi AES na postradavshikh territoriyakh Rossii i Belarusi [Atlas of Current and Predictive Views of the Chernobyl Accident Consequences on the Affected Territories of Russia and Belarus] (ASPА Rossiya–Belarus'). In Izraelya Yu.A., Bogdevicha I.M. (eds). – Moscow–Minsk. Publ: Fond «Infosfera»-NIA-Priroda. 2009. 140 pp.
- Zakon Respubliki Belarus' ot 22 fevralya 1991 g. No. 634-XII "O sotsial'noi zashchite grazhdan, postradavshikh ot katastrofy na Chernobyl'skoi AES [On Social Protection of Citizens Affected by the Chernobyl Disaster]".
- Zakon RF ot 15 maya 1991 g. No. 1244-1 "O sotsial'noi zashchite grazhdan, podvergnutyykh vozdeistviyu radiatsii vsledstvie katastrofy na Chernobyl'skoi AES [On Social Protection of Citizens Affected by Radiation as a Result of the Chernobyl NPP Accident]".
- Svodnyi kompleksnyi radiologicheskii pasport sel'skokhozyaistvennykh predpriyatii dlya Gordeevskogo raiona Bryanskoi oblasti [Consolidated Comprehensive Radiological Passport of Agricultural Enterprises for Gordeevsky district of the Bryansk region]. – Obninsk. Russia. VNIIRAE. 2015. 229 pp.
- Razrabotka sovместnykh deystvii po preodoleniyu posledstviy Chernobyl'skoi katastrofy v lesnom khozyaistve: «Razrabotka i vnedrenie sovremennykh metodov i tekhnologii, obespechivayushchikh snizhenie soderzhaniya radionuklidov v pishchevoi produktsii» [Development of Joint Activities on Overcoming the Chernobyl Accident Consequences in Forestry: Development and Implementation of Modern Methods and Technologies to Reduce Radionuclide Concentrations in Food Products"] [Tekst]: otchet o NIR (zaklyuchitel'nyi – ch.1). Gosudarstvennoe uchrezhdenie radiatsionnogo kontrolya i radiatsionnoi bezopasnosti («Bellesrad») Ministerstva lesnogo khozyaistva Respubliki Belarus': nauch. ruk. A.V. Baraboshkin, ispoln.: Karbanovich L.N. [i dr.]. Minsk, 2005. 288 pp. No. GR 20051975. Inv. No. 031 NTB «Bellesrad».
- Zakon Respubliki Belarus' ot 23 iyulya 2008 g. No. 425-Z "Kodeks Respubliki Belarus' o zemle" ["The Land Code of the Republic of Belarus"]. Natsional'nyi reestr pravovykh aktov Respubliki Belarus', 30 iyulya 2008 g. No. 2/1522.
- Zemel'nyi kodeks Rossiiskoi Federatsii [The Land Code of the Russian Federation] ot 25 oktyabrya 2001 g. No. 136-FZ Sobranie zakonodatel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 29 oktyabrya 2001 g. No. 44. St. 4147 (red. ot 29.07.2017).
- Federal'nyi zakon ot 24 iyulya 2007 g. No. 221-FZ "O gosudarstvennom kadastre nedvizhimosti" [On the State Real Estate Cadastre]. Sobranie zakonodatel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 30 iyulya 2007 g. No. 31, st. 4017.
- Prikaz Ministerstva ekonomicheskogo razvitiya RF ot 24 noyabrya 2015 g. No. 877 «Ob utverzhenii poryadka kadaastrovogo deleniya territorii Rossiiskoi Federatsii, poryadka prisvoeniya ob'ektam nedvizhimosti kadaastrovykh numerov, numerov registratsii, reestrovnykh numerov granits» [«On Approval of the Cadastral Division Procedure in the Russian Federation and the Procedure for Assigning Cadastral Numbers, Registration Numbers and Boundary Registry Numbers to Real Estate Objects»]. Byulleten' normativnykh aktov federal'nykh organov ispolnitel'noi vlasti ot 14 marta 2016 g. No. 11.
- Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29 aprelya 2016 g. No. 377 "Ob utverzhenii Pravil opredeleniya mestopolozheniya beregovoi linii (granitsy vodnogo ob'ekta), sluchaev i periodichnosti ee opredeleniya i o vnesenii izmenenii v Pravila ustanovleniya na mestnosti granits vodookhrannykh zon i granits pribrezhnykh zashchitnykh polos vodnykh ob'ektov" [«On Approval of the Rules for Shoreline Localization (Water Body Boundaries), the Cases and Periodicity of Its Revision; and On Amending the Rules for Establishing the Borders of Water Protection Zones and the Borders of Onshore Protective Bands of Water Bodies»].

DOI 10.12737/article_5a2534e207ddc6.86154973

О.А. Кочетков¹, Е.А. Иванов², Д.А. Шаров²**РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБРАЩЕНИЯ С ЖИДКИМИ РАДИОАКТИВНЫМИ ОТХОДАМИ АТОМНЫХ СТАНЦИЙ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: kochetkov2oleg@list.ru
2. Всероссийский научно-исследовательский институт по эксплуатации атомных электростанций, Москва

О.А. Кочетков – зав. лаб., с.н.с., к.т.н., эксперт ФМБА России, член РНКРЗ; Е.А. Иванов – зам. директора, с.н.с., к.т.н., член РНКРЗ, член Ядерного общества России; Д.А. Шаров – руководитель департамента радиационной безопасности, экологии и охраны труда, к.ф.-м.н.

Реферат

Цель: Перспективы и масштабы дальнейшего развития атомной энергетики и промышленности во многом зависят от решения проблемы обращения с радиоактивными отходами (РАО). Особый интерес представляют вопросы обращения с жидкими радиоактивными отходами (ЖРО). ЖРО представляют основную потенциальную опасность для населения и окружающей среды, поскольку хранение ЖРО может приводить к утечкам в окружающую среду.

Целью работы является рассмотрение радиологических аспектов обращения с ЖРО атомных станций (АС) и исследование влияния перечня контролируемых в РАО радионуклидов на оценку эффективности технологий переработки ЖРО и на корректность паспортизации и классификации РАО.

Материал и методы: Работа выполнена на основе анализа общедоступных материалов (научные публикации, нормативные документы, международные стандарты, рекомендации международных организаций) в области технологий переработки и кондиционирования ЖРО, а также подходов к паспортизации и характеристизации РАО, включая информацию о принятых перечнях контролируемых радионуклидов.

Результаты: Показано, что необоснованное сокращение перечня контролируемых радионуклидов может привести к существенной недооценке радиологической опасности упаковок РАО, передаваемых на захоронение. Для оптимизации объема радиационного контроля РАО предложено применение технологии радионуклидного вектора. При этом указано, что технология не универсальна и ее применение в каждом конкретном случае требует дополнительного обоснования. Показано, что корректность учета радиологических характеристик РАО может существенно влиять на оценку эффективности технологии переработки РАО. Предложен возможный подход к определению приемлемости технологии переработки ЖРО на основе характеристик образующихся конечных продуктов.

Выводы: В настоящее время отсутствует универсальный подход к решению проблемы переработки ЖРО от АС. Для определения исходных требований к технологиям переработки жидких отходов необходимо выполнение исследования характеристик ЖРО (химических, физических, радиационных), накопленных и образующихся при эксплуатации АС с реакторами различного типа (ВВЭР, РБМК, БН). Актуальным является выполнение комплексного анализа эффективности технологий переработки ЖРО на всех АС России с учетом радионуклидов, определяющих радиологическую опасность РАО после захоронения.

Ключевые слова: радиоактивные отходы, жидкие радиоактивные отходы, атомная станция, радионуклиды, радиологическая опасность, технологии переработки, селективная сорбция

Поступила: 06.06.2017. Принята к публикации: 22.11.2017

Введение

Проблема обращения с радиоактивными отходами (РАО) находится в центре внимания специалистов, политиков и общественности, поскольку от ее решения во многом зависят перспективы и масштабы дальнейшего развития атомной энергетики и промышленности. Особое внимание при этом уделяется проблеме обращения с жидкими радиоактивными отходами (ЖРО), представляющими главную потенциальную опасность для населения и окружающей среды, поскольку хранение ЖРО потенциально может приводить к утечкам в окружающую среду (как это имело место в 1985 г. на Нововоронежской АС [1]).

Ежегодно на АС АО «Концерн Росэнергоатом» образуется примерно 3 300 м³ ЖРО [2], представляющих собой кубовые остатки (КО), шламы и пульпы отработанных ионообменных смол, фильтрующих материалов.

Основной объем ЖРО формируют КО, образующиеся при переработке жидких радиоактивных сред (организованные и неорганизованные протечки, воды дезактивации помещений и оборудования, воды спецпрачечных, санпропускников и др.) на выпарных аппаратах систем спецводоочистки АС. После сбора ЖРО направляются на хранение в хранилища жидких отходов.

В настоящее время (на 31.12.2015) в хранилищах накоплено около 100 тыс. м³ ЖРО [3] (примерно 60 %

проектного объема всех хранилищ), при этом на отдельных АС степень заполнения хранилищ достигает 80 % и более.

Принятая в СССР при проектировании и сооружении АС система обращения с РАО (в том числе с ЖРО) основывалась на концепции отложенных решений: накапливать и долговременно хранить РАО до перехода к этапу вывода АС из эксплуатации.

Недостаточная экологическая безопасность долговременного хранения ЖРО и не переработанных твердых радиоактивных отходов (ТРО), а также угроза истощения емкости имеющихся хранилищ заставили отказаться от этой концепции.

Для решения проблемы ЖРО на АС начали внедряться различные установки переработки ЖРО: глубокого упаривания, цементирования, битумирования, ионоселективной очистки (УИСО), осушки и пиролиза. Ввод в строй указанных установок позволил снизить остроту проблемы, однако из-за отсутствия системного подхода проблема до настоящего времени не решена, а вопрос выбора оптимальной стратегии переработки ЖРО остается крайне актуальным.

Результаты и обсуждение

К концу XX в. в мире сформировалась методологическая база решения проблемы РАО. Сформулированы цели и задачи, стратегия и техническая политика, принципы и критерии обращения с РАО. Современная

общепризнанная концепция обращения с РАО включает в себя сбор, сортировку и первичную обработку, кондиционирование, хранение и захоронение. Большое значение для формирования стратегии обращения с РАО в России сыграл принятый в 2011 г. Федеральный закон № 190-ФЗ [4].

При этом надо иметь в виду, что в долгосрочной перспективе (через тысячу лет и более) радиологическая опасность захороненных РАО для населения и окружающей среды будет определяться долгоживущими радиоизотопами таких элементов как Am, Pu, Np, Tc и др.

Российские проекты АС нового поколения предусматривают обязательное кондиционирование ЖРО и ТРО. Планируется, что все действующие АС АО «Концерн Росэнергоатом» будут оснащены установками кондиционирования РАО в ближайшие годы. Стратегия обращения с радиоактивными отходами АО «Концерн Росэнергоатом» [2] предполагает, что все образующиеся РАО должны быть приведены в соответствие с критериями приемлемости с последующей передачей Национальному оператору на захоронение¹.

При выборе технологии переработки ЖРО в виде кубовых остатков определяющими факторами являются:

- характеристики ЖРО (солеосодержание, радиоактивность, радионуклидный состав и др.);
- степень очистки от радионуклидов;
- характеристики и объем вторичных РАО;
- критерии приемлемости для захоронения РАО.

Исторически сложилось, что в радиоактивных отходах АС России контролируется небольшое число радионуклидов. Этот перечень, как правило, ограничивается короткоживущими² гамма-излучающими радионуклидами, такими как ⁵¹Cr ($T_{1/2} = 27,7$ сут), ⁵⁴Mn ($T_{1/2} = 312$ сут), ⁵⁹Fe ($T_{1/2} = 44,5$ сут), ⁵⁸Co ($T_{1/2} = 70,8$ сут), ⁶⁰Co ($T_{1/2} = 5,27$ лет), ⁶⁵Zn ($T_{1/2} = 244$ сут), ¹³⁴Cs ($T_{1/2} = 2,06$ лет), ¹³⁷Cs ($T_{1/2} = 30,0$ лет). Указанные радионуклиды вносят доминирующий вклад в общую активность низко- и среднеактивных РАО, образующихся на АС, в течение времени их нахождения на промплощадке (несколько десятков лет). Выбор этих радионуклидов принципиально сделан исходя из их радиологической опасности до захоронения и возможности их детектирования с применением неразрушающих методов гамма-спектрометрии. При этом после хранения на территории АС свыше 20 лет из приведенного перечня радионуклидов в РАО от АС практически присутствуют только ⁶⁰Co, ¹³⁴Cs и ¹³⁷Cs³.

¹ Федеральный закон № 190-ФЗ от 11.07.2011 [4] и Распоряжение Правительства № 2499-р от 07.12.2015 [5] допускают захоронение очень низкоактивных РАО АС без их кондиционирования в пунктах приповерхностного захоронения на земельных участках, используемых АС.

² Радионуклиды с периодом полураспада не более 31 года (в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 19.10.2012 № 1069 [6]).

³ За 20 лет активность ⁶⁰Co в РАО уменьшится примерно в 14 раз, ¹³⁴Cs – в 1000 раз, ¹³⁷Cs – в 1,6 раза, активность остальных радионуклидов снижается на семь и более порядков.

Без особых дискуссий был принят постулат, не подкрепленный расчетно-теоретическими и экспериментальными исследованиями и, в общем случае, ошибочный, что при оценке эффективности систем очистки ЖРО содержанием других радионуклидов в ЖРО можно пренебречь. Тем самым, неявно было принято, что перечни радионуклидов, определяющих радиологическую опасность РАО на этапе хранения на промплощадке и после захоронения, совпадают. В результате было сделано не имеющее научного обоснования обобщение, что для решения проблемы переработки ЖРО атомных станций достаточно извлечь из них только три радионуклида: ⁶⁰Co, ¹³⁴Cs, ¹³⁷Cs.

В настоящее время в качестве одной из перспективных технологий переработки ЖРО рассматривается селективная сорбция радионуклидов. Существующие сорбенты производства отечественных предприятий ООО НПП «Эксорб» и АО ПНФ «Термоксид», позволяют эффективно очищать ЖРО от отдельных радионуклидов (⁶⁰Co, ¹³⁴Cs и ¹³⁷Cs). Например, коэффициент очистки ЖРО сорбентами ООО НПП «Эксорб» (технология Corebick) от ¹³⁷Cs достигает $6 \cdot 10^5$ ⁴.

При проектировании и внедрении на АС АО «Концерн Росэнергоатом» УИСО позиционируются как установки для очистки ЖРО только от указанных выше трех радионуклидов.

Однако предположение о достаточности учета в РАО атомных станций только ¹³⁴Cs, ¹³⁷Cs, ⁶⁰Co не выдерживает критики при объективном рассмотрении.

Результаты недавно проведенных исследований [7] свидетельствуют, что наряду с обычно контролируемыми радионуклидами (⁶⁰Co, ¹³⁴Cs, ¹³⁷Cs), в пробах ЖРО от АС с реактором БН-350 (Казахстан) обнаруживаются ⁶³Ni ($T_{1/2} = 96,0$ лет), ³H ($T_{1/2} = 12,3$ лет), ¹⁴C ($T_{1/2} = 5730$ лет), ¹²⁹I ($T_{1/2} = 1,57 \cdot 10^7$ лет). Подтверждено присутствие в ЖРО таких радионуклидов, как ²⁴¹Am ($T_{1/2} = 432$ лет), ²³⁹Pu ($T_{1/2} = 2,41 \cdot 10^4$ лет), ²⁴⁰Pu ($T_{1/2} = 6,54 \cdot 10^3$ лет) и ⁹⁰Sr ($T_{1/2} = 29,1$ лет), содержание которых не учтено при разработке проекта на систему переработки ЖРО от АС с реактором БН-350. Согласно теоретической оценке, в ЖРО от реактора БН-350 также следует ожидать и учитывать при разработке технологии переработки ЖРО наличие радионуклидов ⁹⁹Tc ($T_{1/2} = 2,13 \cdot 10^5$ лет), ²³⁷Np ($T_{1/2} = 2,14 \cdot 10^6$ лет), ²⁴⁴Cm ($T_{1/2} = 18,1$ лет), ¹⁵¹Sm ($T_{1/2} = 90,0$ лет).

В ходе экспериментальных исследований, выполненных на Игналинской АЭС (Литва) с реактором РБМК-1500, в пробах РАО обнаружены следующие радионуклиды: ³H, ¹⁴C, ⁵⁴Mn, ⁵⁵Fe, ⁶⁰Co, ⁶³Ni, ⁶⁵Zn, ⁹⁰Sr, ⁹⁴Nb, ⁹⁹Tc, ^{110m}Ag, ¹³⁴Cs, ¹³⁷Cs, ²³⁸Pu, ²³⁹⁺²⁴⁰Pu, ²⁴¹Pu, ²⁴¹Am, ²⁴³⁺²⁴⁴Cm [8].

Представленная выше практика характеризации РАО АС АО «Концерн Росэнергоатом» отличается от принятой в ведущих странах мира, развивающих ядерную энергетику. Так, например, в США перечень контролируемых радионуклидов в РАО установлен исходя из их радиологической опасности после захоронения

⁴ Согласно результатам лабораторных испытаний, проведенных специалистами АО «ВНИИАЭС» и ООО НПП «Эксорб» на Белоярской АЭС.

[9] и включает такие радионуклиды как ^3H ($T_{1/2} = 12,3$ лет), ^{14}C ($T_{1/2} = 5,73 \cdot 10^3$ лет), ^{59}Ni ($T_{1/2} = 7,50 \cdot 10^4$ лет), ^{60}Co ($T_{1/2} = 5,27$ лет), ^{63}Ni ($T_{1/2} = 96,0$ лет), ^{90}Sr ($T_{1/2} = 29,1$ лет), ^{94}Nb ($T_{1/2} = 2,03 \cdot 10^4$ лет), ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2,13 \cdot 10^5$ лет), ^{129}I ($T_{1/2} = 1,57 \cdot 10^7$ лет), ^{137}Cs ($T_{1/2} = 30,0$ лет), ^{241}Pu ($T_{1/2} = 14,4$ лет), ^{242}Cm ($T_{1/2} = 163$ сут). Кроме того, в РАО контролируется суммарная объемная активность радионуклидов с периодом полураспада менее пяти лет и суммарная объемная активность трансураниевых α -излучающих радионуклидов с периодом полураспада более пяти лет.

Таким образом, перечень контролируемых радионуклидов в РАО включает несколько десятков радионуклидов.

В документе МАГАТЭ [10] приводится перечень из 30 радионуклидов, «представляющих интерес» при характеристике РАО от АС.

Для РАО от АС Козлодуй (Болгария) с реакторными установками типа ВВЭР (четыре остановленных блока с РУ ВВЭР-440 и два действующих энергоблока с РУ ВВЭР-1000) установлен перечень из 28 радионуклидов, подлежащих контролю при передаче на захоронение. Схожий перечень, включающий 20 радионуклидов, установлен на АС Моховце и Богунице (Словакия) с РУ ВВЭР-440.

В настоящее время АО «Концерн Росэнергоатом» реализует программу по разработке перечней радионуклидов, контролируемых при паспортизации РАО АС. Требование наличия такого перечня радионуклидов, определяемого по согласованию с Национальным оператором по обращению с РАО, установлено Федеральными нормами и правилами НП-093-14 [11]. Специалистами ВНИИАЭС впервые определен и согласован с Национальным оператором перечень радионуклидов для паспортизации РАО Нововоронежской АЭС, который включает 20 радионуклидов.

В табл. 1 приведена сводная информация о радионуклидах, контролируемых в РАО на АС с реакторами различных типов в разных странах.

Исследования радионуклидного состава РАО на одной из АС показали, что учет трансураниевых элементов может существенно повлиять на оценку класса РАО, передаваемых на захоронение. Пример результа-

тов радиационного контроля трех проб РАО, демонстрирующий влияние учета трансураниевых элементов на классификацию РАО, представлен в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что учет трансураниевых элементов при паспортизации может приводить к переводу РАО из класса 4 в класс 3, или даже в класс 2. Игнорирование реального радионуклидного состава РАО искусственно занижает их радиологическую опасность для будущих поколений. Соблазн таких действий может быть весьма велик, так как в соответствии с действующими в 2017 г. тарифами [12] затраты на захоронение РАО класса 4 в 3,54 раза меньше, чем класса 3, и примерно в 15,1 раза меньше, чем класса 2.

Следует отметить, что контроль значительной части радионуклидов из расширенного перечня требует применения методов контроля, связанных с затратными процедурами отбора, подготовки и анализа проб, так как их распад не сопровождается гамма-излучением достаточной энергии и интенсивности для проведения измерений неразрушающими методами.

Такие радионуклиды в мировой практике принято называть «сложнодетектируемыми». С целью снижения затрат и повышения оперативности контроля сложнодетектируемых радионуклидов может применяться подход с использованием технологии радионуклидного вектора [13], рекомендованной МАГАТЭ [10]. Этот подход основывается на установлении устойчивых или консервативных соотношений между удельными активностями радионуклидов, которые принято называть «радионуклидными векторами». Установление для каждого типа РАО радионуклидных векторов позволяет свести систематический контроль в РАО радионуклидов, включая сложнодетектируемые, к измерению удельных активностей отдельных реперных радионуклидов, распад которых сопровождается высоким выходом гамма-излучения (^{137}Cs , ^{60}Co и др.).

Применение технологии радионуклидных векторов помимо очевидных преимуществ потенциально может приводить к дополнительным издержкам. Издержки связаны с неопределенностью, вносимой применением радионуклидных векторов в результаты радиационного контроля при паспортизации, которая

Таблица 1

Радионуклиды, контролируемые в РАО от АС в разных странах

Казахстан, Шевченковская АС (БН-350)	^3H , ^{14}C , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{90}Sr , ^{99}Tc , ^{129}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{151}Sm , ^{237}Np , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Am , ^{244}Cm
Литва, Игналинская АС (РБМК-1500)	^3H , ^{14}C , ^{54}Mn , ^{55}Fe , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{65}Zn , ^{90}Sr , ^{94}Nb , ^{99}Tc , $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{238}Pu , $^{239+240}\text{Pu}$, ^{241}Pu , ^{241}Am , $^{243+244}\text{Cm}$
США	^3H , ^{14}C , ^{59}Ni , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{90}Sr , ^{94}Nb , ^{99}Tc , ^{129}I , ^{137}Cs , ^{241}Pu , ^{242}Cm , $\Sigma\alpha(T_{1/2} > 5 \text{ лет})$, $\Sigma(T_{1/2} < 5 \text{ лет})$
Болгария, АС Козлодуй (ВВЭР-440, ВВЭР-1000)	^3H , ^{14}C , ^{54}Mn , ^{55}Fe , ^{59}Fe , ^{58}Co , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{90}Sr , ^{94}Nb , ^{95}Nb , ^{99}Tc , $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{129}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{233}U , ^{234}U , ^{235}U , ^{238}U , ^{238}Pu , $^{239-240}\text{Pu}$, ^{241}Pu , ^{242}Pu , ^{241}Am , ^{242}Cm , ^{244}Cm
Словакия, АС Моховце и Богунице (ВВЭР-440)	^3H , ^{41}Ca , ^{54}Mn , ^{59}Ni , ^{63}Ni , ^{79}Se , ^{90}Sr , ^{93}Mo , ^{93}Zr , ^{94}Nb , ^{99}Tc , ^{107}Pd , ^{126}Sn , ^{129}I , ^{135}Cs , ^{137}Cs , ^{151}Sm , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Am
РФ, Нововоронежская АС	^3H , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{90}Sr , ^{94}Nb , ^{99}Tc , ^{129}I , ^{137}Cs , ^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{235}U , ^{238}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{241}Am , ^{243}Cm , ^{244}Cm
МАГАТЭ	^3H , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{41}Ca , ^{55}Fe , ^{59}Ni , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{79}Se , ^{90}Sr , ^{94}Nb , ^{99}Tc , ^{106}Ru , ^{125}Sb , ^{129}I , ^{135}Cs , ^{137}Cs , ^{144}Ce , ^{235}U , ^{238}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Pu , ^{242}Pu , ^{241}Am , ^{242}Cm , ^{243}Cm , ^{244}Cm

Таблица 2

Влияние учета трансураниевых элементов на классификацию РАО

№ пробы	$\Sigma\alpha$, Бк/г	$\Sigma\beta$, Бк/г	Категория по удельной активности		Класс РАО	
			ТУЭ	β -излучатели	ТУЭ	β -излучатели
1	$2,8 \cdot 10^1$	$1,8 \cdot 10^3$	НАО	НАО	3	4
2	$1,0 \cdot 10^1$	$3,5 \cdot 10^2$	НАО	ОНРАО	3	4
3	$1,4 \cdot 10^2$	$1,5 \cdot 10^3$	САО	НАО	2	4

Примечание: ТУЭ – трансураниевые элементы; НАО – низкоактивные РАО; САО – среднеактивные РАО; ОНРАО – очень низкоактивные РАО

может составлять сотни процентов. Значительное увеличение неопределенности может привести к ложному отнесению паспортизируемых партий РАО к более высокому классу, и, как следствие, к увеличению затрат на захоронение РАО. Поэтому применение указанной технологии требует дополнительного обоснования, основанного на результатах детальных экспериментальных исследований.

Корректный учет радионуклидного состава ЖРО может изменить с позитивной на негативную оценку эффективности системы очистки ЖРО. Например, вместо очистки ЖРО, позволяющей сбрасывать очищенные воды в акваторию, по-прежнему можно получить ЖРО, а после их отверждения – ТРО, категория которых может не отличаться от категории отвержденных неочищенных ЖРО.

В этом гипотетическом случае затраты на передачу Национальному оператору на захоронение среднеактивных ТРО, образовавшихся после отверждения отработанных сорбентов и осадков и их кондиционирования, а также затраты на УИСО и ее обслуживание будут не обоснованы в сравнении с затратами при отверждении и последующем кондиционировании исходных среднеактивных ЖРО без использования технологии селективной сорбции.

В этой связи выбор для переработки ЖРО технологии глубокого упаривания на Нововоронежской АС и в филиале АО «Концерн Росэнергоатом» «Опытном-демонстрационный инженерный центр по выводу из эксплуатации» или установки битумирования на Калининской АС [2], возможно, является более предпочтительным, чем сооружение и эксплуатация УИСО.

Возможный подход к определению приемлемости технологии переработки ЖРО представлен в табл. 3.

Показателен опыт эксплуатации установки УИСО, внедренной в 2006 г. на Кольской АЭС. Согласно статье [14], после очистки ЖРО на УИСО Кольской АЭС «остаточная активность растворов составляет величину менее 10⁵ Бк/кг». Такой уровень остаточной активности может соответствовать низкоактивным жидким

РАО, которые после отверждения перейдут в категорию ОНРАО.

Выводы

Таким образом, на современном этапе развития атомной промышленности технологию сорбции преждевременно рассматривать как универсальное решение проблемы переработки ЖРО, так как отсутствуют доказательства ее эффективности для очистки отходов от радионуклидов, определяющих долгосрочную радиологическую опасность РАО после захоронения.

Для комплексного решения проблемы ЖРО АС первым этапом необходимо четко определить область применения сорбентов и сформулировать требования к их характеристикам.

Исследования характеристик ЖРО (химических, физических, радиационных), накопленных и образующихся при эксплуатации АС с реакторами различного типа (ВВЭР, РБМК, БН), позволят определить исходные требования к технологиям переработки ЖРО. Проведение испытаний сорбентов на РАО от АС позволит оценить реальную эффективность существующих селективных сорбентов и целесообразность их дальнейшего применения, а также определить роль технологии в стратегии переработки ЖРО.

В этой связи актуальным является проведение комплексного анализа эффективности технологий переработки ЖРО на всех АС России с учетом радионуклидов, определяющих радиологическую опасность РАО после захоронения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шукин А.П., Серебряков Б.Е., Иванов Е.А. и соавт. Последствия инцидента 1985 г. на Нововоронежской АЭС // В сб.: «XI Международный симпозиум «Урал атомный, Урал промышленный» 7–11 февраля 2005 г. Тезисы докладов». – Екатеринбург. 2005. С. 119–120.
2. Стахов М.Р. Стратегия обращения с радиоактивными отходами ОАО «Концерн Росэнергоатом». Слайдовый доклад на конференции «АтомЭко-2015». http://www.atomeco.org/mediafiles/u/files/2015/Materials/9_november/Staxiev.pdf (дата обращения к ресурсу 25.07.2017).

Таблица 3

Оценка приемлемости технологии переработки ЖРО

№ п/п	Состояние конечного жидкого продукта (фильтрат)	Состояние конечного продукта по технологии переработки ЖРО	Оценка приемлемости технологии
1	Жидкая среда удовлетворяет требованиям для сброса в открытую гидросеть	Очищенная жидкая среда сбрасывается в открытую гидросеть. Активность исходных ЖРО локализована в кондиционированных ТРО категории САО.	Безусловно приемлема
2	Жидкая среда не удовлетворяет требованиям для сброса в открытую гидросеть	После отверждения жидкая среда переводится в твердые отходы, подлежащие освобождению от контроля. Активность исходных ЖРО локализована в кондиционированных ТРО категории САО.	Приемлема
3	ЖРО	После отверждения жидкая среда переводится в категорию твердых ОНРАО. Основная доля активности исходных ЖРО локализована в кондиционированных ТРО категории САО.	Приемлема при наличии полигонов для захоронения ОНРАО. Необходима технико-экономическая оценка с учетом альтернативных вариантов кондиционирования ЖРО.
4	ЖРО	После отверждения жидкая среда переводится в категорию твердых НАО; Основная доля активности исходных ЖРО локализована в кондиционированных ТРО, категории САО.	Необходима технико-экономическая оценка с учетом альтернативных вариантов кондиционирования ЖРО.
5	ЖРО	После отверждения жидкая среда переводится в категорию твердых САО. Существенная доля активности исходных ЖРО локализована в кондиционированных ТРО категории САО.	Неприемлема

3. Годовой отчет о деятельности Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору в 2015 г. – М. 2016. http://www.gosnadzor.ru/public/annual_reports/Годовой_отчет_2015.pdf (дата обращения к ресурсу 25.07.2017).
4. Федеральный закон от 11.07.2011 № 190-ФЗ «Об обращении с радиоактивными отходами и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».
5. Распоряжение Правительства РФ № 2499-р от 07.12.2015.
6. Постановление Правительства РФ от 19.10.2012 № 1069 «О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов».
7. Зверева И.О. Разработка технологии переработки неорганических ЖРО РУ БН-350. – Курчатов. Институт радиационной безопасности и экологии Республики Казахстан. – 2011.
8. Remeikis V. et al. Study of the nuclide inventory of operational radioactive waste for the RBMK-1500 reactor // Nucl. Eng. Design. 2009. Vol. 239. P. 813–818.
9. NRC: 10 CFR § 61.55 Waste classification.
10. IAEA Nuclear Energy Series NW-T-1.18. IAEA. Vienna. 2009.
11. НП-093-14. Критерии приемлемости радиоактивных отходов для захоронения.
12. Приказ Минприроды России от 13.03.2013 № 89 «О первоначальном установлении тарифов на захоронение радиоактивных отходов».
13. ISO 21238-2007. Scaling factor method to determine the radioactivity of low- and intermediate-level radioactive waste packages generated at nuclear power plants.
14. Хубецов С.Б., Свитцов А.А., Демкин В.И. Переработка солевых концентратов, образующихся после установки УИСО (Кольская АЭС) // В: Сборник трудов международной научно-технической конференции «Безопасность, эффективность и экономика атомной энергетики» МНТК-2016. – М. 2016.

Radiological Aspects of Liquid Radioactive Waste Management from Nuclear Power Plants Operation

O.A. Kochetkov¹, E.A. Ivanov², D.A. Sharov²

1. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: kochetkov2oleg@list.ru

2. All-Russian Scientific Research Institute for Nuclear Power Plants Operation Moscow, Russia.

O.A. Kochetkov – Head of Lab., PhD Tech, FMBA Expert, Member of RSCRП, Member of Nuclear Society of Russia; E.A. Ivanov – Deputy Director, PhD Tech, Member of RSCRП, Member of Nuclear Society of Russia; D.A. Sharov – Head of Dep. of Radiation Safety, Ecology and Occupational Safety, PhD Phys.-Math.

Abstract

Purpose: The prospects and scale of the further development of nuclear energy depend to a large extent on the solution of the radioactive waste management (RW) problem. Special attention is given to management of the liquid radioactive waste (LRW), which poses the main potential hazard to the public and the environment, since LRW storage can lead to leaks into the environment.

The purpose of the paper is to examine the radiological aspects of LRW management from nuclear power plants (NPPs) operation and to study the influence of the list of radionuclides controlled in RW on the evaluation of the efficiency of LRW treatment technology and on the validity of radioactive waste characterization and classification.

Material and methods: The work is based on analysis of public materials (scientific publications, legal documents, international standards, recommendations of international organizations) in the area of LRW treatment and conditioning technologies, and methods of radioactive waste characterization, including information about accepted lists of controlled radionuclides.

Results: It is shown that an unreasonable reduction of the list of controlled radionuclides can lead to a significant underestimation of the radiological hazard of RW packages transferred for disposal. In order to optimize the volume of RW radiation control, the radionuclide vector technology was proposed. It is stated that the technology is not universal and its application in each specific case requires additional justification. It is shown that the correctness of accounting for the radiological characteristics of radioactive waste can significantly influence the evaluation of the efficiency of the radioactive waste treatment technology. A possible approach to determining the acceptability of LRW treatment technology based on the characteristics of the final products formed is suggested.

Conclusions: There is no universal approach to solve the problems of LRW treatment at the moment. A survey of the characteristics of LRW (chemical, physical, radiation) accumulated and formed during the operation of NPP with various types of reactors (VVER, RBMK, BN) should be performed to determine the initial requirements for LRW treatment technologies. A comprehensive analysis of the efficiency of LRW treatment technologies at all Russian NPPs is of interest with taking into account radionuclides that determine the radiological hazard of radioactive waste after the final disposal.

Key words: radioactive waste, liquid radioactive waste, nuclear power plant, radionuclide, radiological hazard, treatment technologies, selective sorption

REFERENCES

1. Shhukin A.P., Serebryakov B.E., Ivanov E.A. et al. Posledstviya incidenta 1985 g. na Novovoronezhskoy AES // V sb.: «XI mezhdunarodnyj simpozium "Ural atomnyj, Ural promyshlennyj" 7–11.02.2005. Tezisy dokladov». – Ekaterinburg. 2005. P. 119–120.
2. Staxiv M.R. Strategiya obrashheniya s radioaktivnymi otkhodami OAO «Koncern Rosenergoatom». Slajdovyy doklad na konferencii «Atomeko-2015». http://www.atomeko.org/mediafiles/u/files/2015/materials/9_november/staxiev.pdf (data obrashheniya k resursu 25.07.2017).
3. Godovoj otchet o deyatelnosti federalnoj sluzhby po ekologicheskomu, tehnologicheskomu i atomnomu nadzoru v 2015 g. – M. 2016. http://www.gosnadzor.ru/public/annual_reports/godovoj_otchet_2015.pdf (data obrashheniya k resursu 25.07.2017).
4. Federalnyj zakon ot 11.07.2011 N 190-Fz «Ob obrashhenii s radioaktivnymi otkhodami i o vnesenii izmenenij v otdelnye zakonodatelnye akty Rossijskoj Federacii».
5. Rasporyazhenie Pravitelstva RF № 2499-r ot 07.12.2015.
6. Postanovlenie Pravitelstva RF ot 19.10.2012 № 1069 «O kriteriyax otneseniya tverdyx, zhidkix i gazoobraznyx otkhodov k radioaktivnym otkodam, kriteriyax otneseniya radioaktivnyx otkodam i k udalyaemym radioaktivnym otkodam i kriteriyax klassifikacii udalyaemyx radioaktivnyx otkodov».
7. Zvereva I.O. Razrabotka texnologii pererabotki neorganicheskix ZHRO RU BN-350. – Kurchatov. Institut radiacionnoj bezopasnosti i ekologii respublik Kazaxstan. 2011. Pp. 8–10 see P. 38.
11. NP-093-14. Kriterii priemlemosti radioaktivnyx otkodov dlya zaxoroneniya.
12. Prikaz Minprirody Rossii ot 13.03.2013 № 89 «O pervonachalnom ustanovlenii tarifov na zaxoronenie radioaktivnyx otkodov».
13. ISO 21238-2007 «Scaling factor method to determine the radioactivity of low- and intermediate-level radioactive waste packages generated at nuclear power plants».
14. Xubecov S.B., Svitcov A.A., Demkin V.I. Pererabotka solevyx koncentratov, obrazuyushixsya posle ustanovki UISO (Kolskaya AES) // Sbornik trudov mezhdunarodnoj nauchno-texnicheskoj konferencii «Bezopasnost, effektivnost i ekonomika atomnoj energetiki» MNTK-2016. – M. 2016.

DOI 10.12737/article_5a2536051fdc29.99266085

В.Е. Зайчик, Г.А. Давыдов**РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба Минздрава РФ, Обнинск.

E-mail: vzaichick@gmail.com; gdavydov-mrrc@mail.ru

В.Е. Зайчик – в.н.с., проф., д.б.н., к.т.н., член Королевского химического общества (Великобритания);

Г.А. Давыдов – зав. отделением радионуклидной диагностики, к.м.н.

Реферат

Цель: Исследовать новые возможности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) с помощью энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного анализа (ЭДРФА).

Материал и методы: В образцах ткани щитовидной железы (ЩЖ), взятых у людей с интактной щитовидной железой (преимущественно погибшие от травм, $n = 92$), а также у 79 больных с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы (ДУЩЖ) и 40 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) было определено содержание брома (Br), меди (Cu), железа (Fe), йода (I), рубидия (Rb), стронция (Sr) и цинка (Zn). Для определения этих элементов были разработаны методики ЭДРФА с использованием для возбуждения флуоресценции капсулированных источников с радионуклидами ^{109}Cd и ^{241}Am .

Результаты: Точность разработанных методик и достоверность полученных результатов определения содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn была подтверждена измерениями международных сертифицированных материалов сравнения.

Обнаружено, что при узловых поражениях ЩЖ доброкачественной и злокачественной природы происходят подвижки в элементном составе ткани, характеризующиеся снижением содержания I и повышением содержания Br, Cu, Rb и Sr в разной степени. Так, среднее содержание I в РЩЖ почти в 23 раза ниже среднего уровня этого элемента в нормально функционирующей ЩЖ и более чем в 20 раз ниже по сравнению с ДУЩЖ. Столь существенное различие позволяет использовать I в качестве маркера РЩЖ. По нашим оценкам основные характеристики диагностической значимости этого маркера – чувствительность, специфичность и точность составляют 87, 96 и 94 % соответственно.

Разнонаправленные изменения I с одной стороны и Br, Cu, Rb и Sr, с другой указывали на перспективность использования отношения I с этими элементами в качестве опухолевых маркеров. Показано, что использование отношений I/Cu и I/Rb, а также произведения отношений $(\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$ и $(\text{I/Br}) \cdot (\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$ в качестве маркеров заметно улучшает показатели основных характеристик диагностики РЩЖ по сравнению с I-тестом.

Выводы: Использование предложенных маркеров позволяет дифференцировать рак щитовидной железы от доброкачественных узлов и нормальной ткани с чувствительностью в диапазоне 86–100 %, специфичностью 89–99 % и точностью в пределах 90–99 %.

Ключевые слова: узловой зоб, рак щитовидной железы, химические элементы тиреоидной ткани, рентгенофлуоресцентный анализ

Поступила 05.09.2017. Принята к публикации: 09.11.017

Введение

Доброкачественные узловые образования щитовидной железы (ДУЩЖ) – одно из самых распространенных заболеваний организма человека, а рак щитовидной железы – самая часто встречаемая злокачественная опухоль органов эндокринной системы. Вероятность малигнизации доброкачественных узлов является одним из основных вопросов в онкотиреологии, поскольку он касается причинно-следственных отношений в канцерогенезе. По данным различных авторов, частота раннего рака щитовидной железы (РЩЖ) на фоне ДУЩЖ колеблется в пределах от 5 до 65 % [1]. Раннее обнаружение РЩЖ во многом определяет успех лечения этого заболевания. Поэтому целесообразность широкомасштабных программ по ранней диагностике РЩЖ с охватом всех пациентов, страдающих узловыми образованиями в щитовидной железе, является достаточно аргументированной. Однако при внедрении подобных программ в практику здравоохранения могут возникнуть определённые трудности, связанные со стоимостью, продолжительностью и трудоёмкостью существующих методов дифференциальной диагностики РЩЖ на фоне ДУЩЖ. Для преодоления этих трудностей необходимо развитие новых высокоэффективных, экспрессных и нетрудоёмких диагностических тестов, не требующих привлечения высококвалифицированных специалистов.

Ранее в исследованиях, проведенных в Медицинском радиологическом научном центре в Обнинске, было показано, что уровни и соотношения уровней

содержания некоторых химических элементов в зоне поражения органов и тканей являются высокоэффективными опухолевыми маркерами [2–10]. Настоящее исследование преследовало три цели:

1) разработать методики определения содержания микроэлементов брома (Br), меди (Cu), железа (Fe), йода (I), рубидия (Rb), стронция (Sr) и цинка (Zn) методом энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного анализа с возбуждением рентгеновской флуоресценции фотонами радионуклидных источников излучения;

2) определить содержание Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах здоровой ткани щитовидной железы (норма), а также в доброкачественных узлах и злокачественных опухолях этого органа;

3) найти микроэлементы, содержание или соотношение содержания которых подходят на роль опухолевых маркеров, а также оценить диагностическую значимость этих опухолевых маркеров.

Материал и методы

Все обследованные пациенты ($n = 119$) проходили лечение в отделении радиохирургического лечения опухолей головы и шеи Медицинского радиологического научного центра (Обнинск). Образцы поражённой ткани ЩЖ были получены интраоперационно. Все диагнозы были подтверждены данными клинического и морфологического исследования. Среди обследованных с диагнозом РЩЖ было 40 пациентов (папилляр-

ная аденокарцинома – 25, фолликулярная аденокарцинома – 8, анапластический рак – 7), а с диагнозом ДУЩЖ – 79 пациентов (узловой коллоидный зоб – 47, фолликулярная аденома – 18, зоб Хашимото – 10, зоб Риделя – 4). Возраст пациентов с ДУЩЖ находился в диапазоне от 22 до 64 лет (среднее арифметическое значение M составляло 44 ± 11 , где ± 11 среднеквадратическое отклонение среднего SD). В группе пациентов, страдающих РЩЖ, средний возраст был 46 ± 16 лет (возрастной диапазон от 16 до 75 лет).

Образцы здоровой ткани ЩЖ были получены в отделении судмедэкспертизы городской больницы МСО-8 на аутопсиях 105 человек, погибших внезапно. Основная причина смерти – травмы, несовместимые с жизнью. Средний возраст погибших составлял 44 ± 21 год (возрастной диапазон от 2 до 87 лет). Нормальное состояние ЩЖ было подтверждено патологоанатомическим исследованием.

Все полученные образцы делили на две части с помощью скальпеля из титана [11]. Одна часть предназначалась для морфологического исследования, а вторая – для определения содержания химических элементов. Образцы, предназначенные для определения микроэлементов, взвешивали, помещали в морозильную камеру с температурой -20 °С, а затем высушивали в замороженном виде в специально изготовленных лиофилизаторах [12]. Сухие образцы измельчали до порошкообразного состояния.

Разработанные методики ЭДРФА позволяли определить содержание 7 микроэлементов Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах ткани ЩЖ. Для возбуждения характеристического излучения I использовали 8 капсулированных источников с радионуклидом ^{241}Am с суммарной активностью 7,4 ГБк, а для возбуждения характеристического излучения Br, Cu, Fe, Rb, Sr и Zn – кольцевой источник с радионуклидом ^{109}Cd активностью 2,56 ГБк.

Спектрометрические измерения характеристического излучения проводили на спектрометре, включавшем Si(Li)-детектор и многоканальный анализатор амплитуды импульсов, соединённый on-line с персональным компьютером NUC 8100 (Венгрия). Спектрометр обеспечивал энергетическое разрешение 270 эВ на линии характеристического излучения 5,9 кэВ радионуклида ^{55}Fe . Для определения Br, Cu, Fe, Rb, Sr и Zn с приемлемой величиной неопределённости

результата (± 10 %) продолжительность спектрометрического измерения составляла 1 ч и более, в то время как для измерения содержания I в образцах здоровой ЩЖ и ДУЩЖ требовалось около 10 мин, а для образцов РЩЖ – 1 ч и более.

Интенсивность K_{α} -линий на спектре оценивали по полной площади фотопика. Содержание элемента в образце определяли относительным методом, сопоставляя интенсивность соответствующей K_{α} -линии в образце и эталоне. Для оценки правильности и точности результатов измерений использовали Международный сертифицированный материал сравнения (CRM) изготовленный в МАГАТЭ, – CRM IAEA H-4 «Мышцы животных». Более подробная информация об устройстве приборов для ЭДРФА, технологии приготовления проб для количественного измерения содержания химических элементов, обработки спектров и учёте интерференций, а также контроле качества измерений была опубликована ранее [13, 14].

Из каждого образца ткани ЩЖ было приготовлено по две пробы для измерения в них содержания химических элементов, и полученное среднее значение для каждого элемента использовалось в финальных расчётах.

Для статистической обработки результатов использовали Microsoft Office Excel. С помощью этого пакета программ были найдены основные статистические характеристики содержания микроэлементов, включая среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение среднего (SD), стандартную ошибку среднего (SEM), минимальное значение (Мин), максимальное значение (Макс), медиану, а также перцентили с уровнями 0,025 (P 0,025) и 0,975 (P 0,975). Помимо этого была проведена оценка достоверности различия содержания микроэлементов в образцах здоровой ткани ЩЖ (норма), ДУЩЖ и РЩЖ. Поскольку ограниченное количество исследованных образцов не позволяло установить нормальность закономерности распределения индивидуальных значений, для оценки достоверности различий использовали параметрический (t -тест Стьюдента) и непараметрический (U -тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критерии. Для оценки диагностической значимости найденных опухолевых маркёров использовали таблицы для кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований [15].

Таблица 1

Результаты ЭДРФА массовых фракций Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в международном сертифицированном материале сравнения CRM IAEA H-4 «Мышцы животных» (мг/кг сухой ткани)

Элемент	Данные сертификата			Наши результаты $M \pm SD$ (10 образцов)
	M	95 % доверительный интервал	Тип значения	
Br	4,1	3,5–4,7	Сертифицированное	$5,0 \pm 1,2$
Cu	4,0	3,6–4,3	Сертифицированное	$3,9 \pm 1,1$
Fe	49	47–51	Сертифицированное	48 ± 9
I	0,08	–	Информационное	$<10,0$
Rb	18	17–20	Сертифицированное	22 ± 4
Sr	0,1	–	Информационное	$<1,0$
Zn	86	83–90	Сертифицированное	90 ± 5

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение среднего

Таблица 2

Основные статистические характеристики содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn (мг/кг сухой ткани) в нормальной, зобоизменённой и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы

Ткань	Элемент	M	SD	SEM	Мин	Макс	Медиана	P 0,025	P 0,975
Норма n = 105	Br	13,9	12,0	1,3	1,40	54,4	10,0	2,23	50,8
	Cu	4,23	1,52	0,18	0,50	7,50	4,15	1,57	7,27
	Fe	222	102	11	47,1	512	204	65,7	458
	I	1618	1041	108	110	5150	1505	220	3939
	Rb	9,03	6,17	0,66	1,80	42,9	7,81	2,48	25,5
	Sr	4,55	3,22	0,37	0,10	13,7	3,70	0,48	12,3
	Zn	112,4	44,0	4,7	6,10	221	106	35,5	188
ДУЩЖ n = 79	Br	412	682	98	3,20	2628	64,5	8,35	2336
	Cu	28,2	68,3	12,1	2,90	362	6,70	3,06	208
	Fe	345	416	49	52,0	2563	185	54,3	1435
	I	1447	3313	373	47,0	28000	703	84,9	7175
	Rb	8,77	4,49	0,53	1,00	20,3	8,30	1,18	18,8
	Sr	4,48	6,84	0,88	0,42	32,0	1,90	0,769	27,5
	Zn	112,9	51,4	6,1	22,0	270	100	47,8	239
РЩЖ n = 40	Br	139	203	36	6,ы2	802	50,2	7,75	802
	Cu	39,4	93,3	24,9	4,00	362	11,0	4,23	255
	Fe	238	184	30	54	893	176	55,0	680
	I	71,6	72,5	11,6	2,00	341	64,0	2,19	237
	Rb	12,4	5,00	0,79	4,80	27,4	11,5	4,90	20,0
	Sr	6,25	7,83	1,63	0,93	30,8	3,00	0,985	25,0
	Zn	84,3	57,4	9,2	36,7	277	65,3	39,0	273

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение, SEM – стандартная ошибка среднего, Мин – минимальное значение, Макс – максимальное значение, P 0,025 – перцентиль с уровнем 0,025, P 0,975 – перцентиль с уровнем 0,975

Результаты и обсуждение

Десять образцов, приготовленных из материала CRM IAEA H-4, были проанализированы в тех же условиях, что и образцы ткани ЩЖ. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Приемлемое согласие полученных значений с данными сертификата CRM свидетельствует о достаточной точности результатов измерения содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах ткани ЩЖ (табл. 2–5). В табл. 2 приведены основные статистические характеристики содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах здоровой ткани ЩЖ, ДУЩЖ и РЩЖ. Статистические характеристики M, SD и SEM могут быть использованы при нормальном распределении индивидуальных

значений, а Медиана, Мин, Макс, P 0,025 и P 0,975 при любом законе распределения.

Сопоставление содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn в образцах здоровой ткани ЩЖ, и ДУЩЖ показало, что в доброкачественных узлах ЩЖ значительно увеличен уровень Br, Cu и Fe по сравнению с нормой, а уровни I, Rb, Sr и Zn остаются в пределах нормы (табл. 3). В злокачественно трансформированной ткани ЩЖ содержание Br и Rb статистически значимо выше, а I и Zn – ниже уровней, характерных для нормы. При этом содержание I при злокачественной трансформации ЩЖ снижается среднем почти в 20 раз (табл. 3). Злокачественное поражение ЩЖ отличается от доброкачественного более низким содержанием Br, Zn и, особенно, I, а также повышенным содержанием Cu, Rb

Таблица 3

Попарное сопоставление содержания Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr и Zn (мг/кг сухой ткани) в нормальной, зобоизменённой и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы

	ДУЩЖ и норма			РЩЖ и норма			РЩЖ и ДУЩЖ		
	Mз/Мн	t-тест p =	U-тест p	Mр/Мн	t-тест p =	U-тест p	Mр/Mз	t-тест p =	U-тест p
Br	29,6	0,0002*	≤0,01*	10,0	0,0015*	≤0,01*	0,34	0,012*	≤0,01*
Cu	6,67	0,056	≤0,05*	9,31	0,182	>0,05	1,40	0,693	>0,05
Fe	1,55	0,018*	≤0,01*	1,07	0,610	>0,05	0,69	0,069	>0,05
I	0,89	0,661	>0,05	0,044	<0,00001*	≤0,01*	0,049	0,0004*	≤0,01*
Rb	0,97	0,757	>0,05	1,37	0,0013*	≤0,01*	1,41	0,0002*	≤0,01*
Sr	0,98	0,948	>0,05	1,37	0,319	>0,05	1,40	0,348	>0,05
Zn	1,00	0,944	>0,05	0,75	0,0086*	≤0,01*	0,75	0,012*	≤0,01*

Примечание: Мн, Мз и Мр – средние арифметические значения содержания микроэлементов в нормальной, зобоизменённой и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы соответственно; t-тест – тест Стьюдента; U-тест – тест Вилкоксона-Манна-Уитни; * – статистически значимые различия

Таблица 4

Основные статистические характеристики отношений содержания I/Br, I/Cu и I/Rb в нормальной, злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы

Ткань	Элемент	M	SD	SEM	Мин	Макс	Медиана	P 0,025	P 0,975
Норма n = 105	I/Br	191	173	19	3,94	902	134	5,06	622
	I/Cu	454	472	59	18,6	2756	330	32,6	1716
	I/Rb	243	228	26,0	11,1	1036	171	25,4	816
ДУЩЖ n = 79	I/Br	28,7	66,3	9,6	0,103	374	5,82	0,303	243
	I/Cu	312	599	106	2,52	3146	93,5	5,75	1793
	I/Rb	246	402	48	3,51	2617	116	4,82	1287
РЩЖ n = 40	I/Br	2,48	4,47	0,79	0,0241	21,6	0,805	0,0379	15,5
	I/Cu	7,0	11,7	3,1	0,177	37,9	1,91	0,177	34,5
	I/Rb	8,0	9,5	1,5	0,112	30,8	3,81	0,139	29,3

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, SEM – стандартная ошибка среднего, Мин – минимальное значение, Макс – максимальное значение, P 0,025 – перцентиль с уровнем 0,025, P 0,975 – перцентиль с уровнем 0,975

Таблица 5

Попарное сопоставление отношений I/Br, I/Cu и I/Rb в нормальной, доброкачественной и злокачественно трансформированной ткани щитовидной железы

Отношения	ДУЩЖ и норма			РЩЖ и норма			РЩЖ и ДУЩЖ		
	Mз/Mн	t-тест p ≤	U-тест p	Mр/Mн	t-тест p ≤	U-тест p	Mр/Mз	t-тест p =	U-тест p
I/Br	0,150	<0,00001*	≤0,01*	0,013	<0,00001*	≤0,01*	0,086	0,0089*	≤0,01*
I/Cu	0,687	0,249	>0,05	0,015	<0,00001*	≤0,01*	0,022	0,0071*	≤0,01*
I/Rb	1,01	0,957	>0,05	0,033	<0,00001*	≤0,01*	0,033	<0,00001*	≤0,01*

Примечание: Mн, Mз и Mр – средние арифметические значения содержания микроэлементов в нормальной, злокачественно трансформированной ткани и доброкачественных узлах щитовидной железы; t-тест – тест Стьюдента; U-тест – тест Вилкоксона-Манна-Уитни; * – статистически значимые различия

Таблица 6

Параметры информативной значимости (чувствительность, специфичность и точность) содержания йода и его отношений с некоторыми другими химическими элементами для диагностики рака щитовидной железы (оценка сделана для сравнения диагнозов рака щитовидной железы или узлового зоба по сравнению со здоровой тканью)

Маркёр	Верхний уровень для РЩЖ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
I	145 мг/кг сухой ткани	87±5	96±2	94±2
I/Cu	15	86±10	97±2	95±2
I/Rb	30	97±3	89±3	90±3
(I/Cu)·(I/Rb)	400	100–8	97±2	97±2
(I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb)	400	100–9	99±1	99±1

Примечание: (M±x) – 95 %-й доверительный интервал

и Sr. При этом, однако, следует отметить, что статистически достоверные изменения были показаны только для Br, I, Rb и Zn (табл. 3).

Таким образом, при узловых поражениях ЩЖ доброкачественной и злокачественной природы происходят изменения в элементном составе ткани, характеризующиеся снижением содержания I и повышением содержания Br, Cu, Rb и Sr в разной степени. Разнонаправленные изменения I, с одной стороны, и Br, Cu, Rb и Sr, с другой, указывали на перспективность использования отношения I с этими элементами в качестве опухолевых маркёров. Поскольку из-за низких уровней содержания Sr этот элемент определялся с помощью ЭДРФА не во всех образцах, только отношения I/Br, I/Cu и I/Rb были приняты к рассмотрению. В табл. 4 приведены основные статистические характеристики отношений содержания I/Br, I/Cu и I/Rb в образцах здоровой ткани ЩЖ, ДУЩЖ и РЩЖ, а в табл. 5 – попарное сопоставление значений отношений I/Br,

I/Cu и I/Rb в группах Норма – ДУЩЖ, Норма – РЩЖ и ДУЩЖ – РЩЖ с целью выявления достоверных различий.

Из данных в табл. 5 видно, что если в паре групп Норма – ДУЩЖ статистически достоверное различие наблюдается только для отношения I/Br, то ткань злокачественных опухолей ЩЖ отличается и от нормы и от ДУЩЖ по всем трём исследованным параметрам. Следует отметить, что в доступной нам литературе отсутствуют данные о соотношениях содержания микроэлементов в ЩЖ в норме и патологии.

Как правило, повышенные или пониженные уровни микроэлементов в опухолевых тканях обсуждаются в плане потенциальной роли этих изменений в канцерогенезе. На наш взгляд, изменения содержания некоторых микроэлементов, непосредственно вовлечённых в функцию органа, могут быть не причиной, а следствием злокачественной трансформации. Например, понижение более чем на математический порядок со-

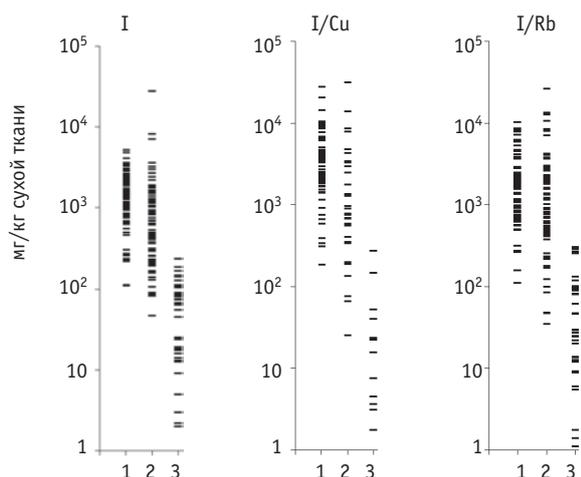


Рис. 1. Индивидуальные значения содержания йода (I), а также отношений содержания I/Cu и I/Rb в образцах ткани здоровой щитовидной железы (1), доброкачественных узлов (2) и злокачественных опухолей (3)

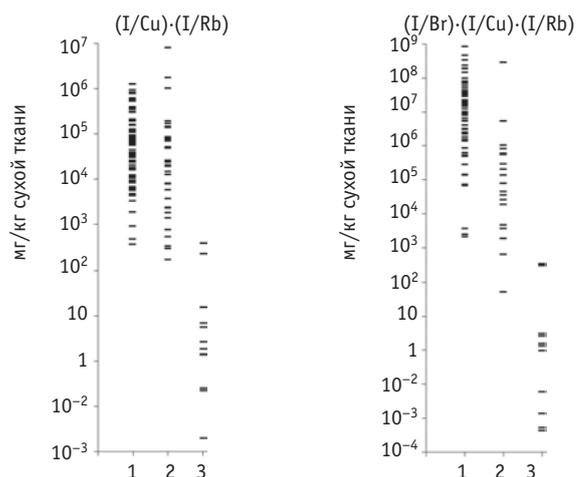


Рис. 2. Индивидуальные значения произведений отношений содержания (I/Cu)·(I/Rb) и (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) в образцах ткани здоровой щитовидной железы (1), доброкачественных узлов (2) и злокачественных опухолей (3)

держания I в ткани РЩЖ по сравнению с нормой явно свидетельствует о функциональной деградации тиреоцитов при злокачественной трансформации ЩЖ.

Такое существенное снижение содержание I в ткани РЩЖ по сравнению с уровнем этого микроэлемента в здоровой ткани ЩЖ и ДУЩЖ может быть использовано в диагностических целях как опухолевый маркер. Например, если 145 мг/кг сухой ткани принять в качестве верхнего предела содержания I в ткани злокачественных опухолей ЩЖ, то из распределения индивидуальных значений содержания I в норме, а также при ДУЩЖ и РЩЖ (рис.1) можно оценить основные характеристики значимости этого теста в дифференциальной диагностике РЩЖ или ДУЩЖ вместе с нормой (табл. 6): чувствительность = 87 ± 5 %, специфичность = 94 ± 2 %. При расчётах доверительных интервалов учитывалось количество исследованных образцов ткани ЩЖ в норме и патологии согласно таблицам [15]. Другими словами, если содержание I в исследуемом образце не превышает 145 мг/кг сухой ткани, то диагноз РЩЖ может быть поставлен с точностью 94 ± 2 %, а использование I-теста позволяет диагностировать РЩЖ в 87 ± 5 % случаев этого заболевания (чувствительность).

Небольшое улучшение некоторых параметров диагностической значимости может быть достигнуто, если использовать не абсолютные значения содержания йода I в исследуемом образце ткани ЩЖ, а отношения содержания I к содержанию Cu или Rb (табл. 6 и рис. 1).

Следует отметить, что возможность использования отношения содержания I/Br нами не рассматривалась, поскольку Br входит в состав многих транквилизаторов, которые используются в свободном доступе в России. Бесконтрольное использование Br-содержащих транквилизаторов может приводить к непредсказуемым вариациям уровня Br в ЩЖ.

Информационная значимость тестов на основе содержания и отношения содержаний микроэлементов может быть заметно улучшена, если использовать более сложные комбинации рассмотренных выше опухолевых маркёров. Например, использование для диагностических целей произведения отношений содержания микроэлементов (I/Cu)·(I/Rb) или (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) позволяет выявлять РЩЖ в не менее чем 91–92 % случаев этого заболевания, при специфичности и точности теста на уровне 97–99 % (табл. 6 и рис. 2).

Разработанные методики ЭДРФА позволяет получать надёжные результаты содержания микроэлементов в образцах щитовидной железы, поскольку они не требуют предварительного разрушения образца с целью удаления органической матрицы. Обычно с этой целью используют или сжигание (озоление) образцов в муфельной печи при температуре около 350–500 °С, или их растворение (мокрое сжигание) в кислотах. Этот этап пробоподготовки является критическим для многих аналитических методов, поскольку не исключает трудно контролируемых потерь микроэлементов или их привнесения с используемыми химическими реагентами. Помимо этого, разработанные методики позволяют определять содержание микроэлементов в образцах ткани массой всего несколько миллиграмм. Таким образом, представляется возможным использовать для анализа материалы пункционных тканевых биопсий. Более того, как было показано ранее, с помощью ЭДРФА содержание I в щитовидной железе или в её поражённых участках может быть количественно определено в варианте *in vivo* измерений [13, 14].

Следует отметить, что современные приборы для ЭДРФА позволяют одновременно определять содержание Br, Cu, Fe, I, Rb, и Sr в материале пункционной биопсии очага поражения щитовидной железы в те-

чение 1–2 мин. Таким образом, предложенный метод диагностики, обеспечивая высокие диагностические показатели, является экспрессным и высокопроизводительным. Более того, использование содержания химических элементов в качестве маркёров РЩЖ открывает новые возможности для разработки *in vivo* методов, пригодных для скрининга злокачественной трансформации щитовидной железы в эндемичных по зобу регионах.

Выводы

1. При узловых образованиях ЩЖ доброкачественной и злокачественной природы происходят изменения в элементном составе ткани, характеризующиеся снижением содержания I и повышением содержания Br, Cu, Rb и Sr в разной степени. При этом различия в содержании I, в отношениях содержания I/Cu и I/Rb, а также в значениях произведений отношений содержания (I/Cu)·(I/Rb) и (I/Br)·(I/Cu)·(I/Rb) являются высокоэффективными маркерами РЩЖ.

2. Разработанные методики ЭДРФА с возбуждением рентгеновской флуоресценции фотонами радионуклидных источников излучения являются адекватным аналитическим инструментом для неинвазивного определения Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr, и Zn в образцах здоровой и пораженной ткани ЩЖ, включая материал пункционных тканевых биопсий.

3. Использование содержания химических элементов в качестве маркёров РЩЖ открывает новые возможности для разработки *in vivo* методов, пригодных для скрининга злокачественной трансформации щитовидной железы в эндемичных по зобу регионах.

Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность проф. Б.М. Втюрину и проф. В.С. Медведеву (руководителям отделения радиохирургического лечения опухолей головы и шеи Медицинского радиологического научного центра, г. Обнинск), а также доктору Ю. Чопорову (руководителю лаборатории судебно-медицинской экспертизы городской больницы МСО-8, г. Обнинск) за помощь в сборе образцов щитовидной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко С.П., Карпинская Е.В., Сидоров С.В. и соавт. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы // Бюлл. СО РАМН. 2011. Т. 31. № 6. С. 103–107.
2. Зайчик В.Е., Матвеев Е.Г., Втюрин Б.М., Медведев В.С. Интраитреодный йод в диагностике рака щитовидной железы // Вопр. онкол. 1982. Т. 28. № 3. С. 18–24.
3. Зайчик В.Е., Агаджанян Н.А. Некоторые методологические вопросы медицинской элементологии // Вестн. восстанов. мед. 2004. Т. 3. № 9. С. 19–24.
4. Zaichick V. Medical elementology as a new scientific discipline // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2006. Vol. 269. № 2. P. 303–309.
5. Zaichick S., Zaichick V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, Mg, Na, and P content in human bone affected by osteomyelitis or osteogenic sarcoma // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2012. Vol. 293. № 1. P. 241–246.
6. Zaichick V., Zaichick S. The distinction between chondroma and chondrosarcoma using chemical element mass fractions in tumors determined by neutron activation analysis as diagnostic markers // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 309. № 1. P. 285–293.
7. Zaichick V., Zaichick S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium and zinc contents in human bone affected by Ewing's sarcoma // J. Cancer Tumor Int. 2015. Vol. 2. № 1. P. 21–31.
8. Zaichick S., Zaichick V. The content of silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc in osteogenic sarcoma // J. Cancer Ther. 2015. Vol. 6. № 6. P. 493–503.
9. Zaichick V., Zaichick S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc contents in human bone affected by chondrosarcoma // J. Hematol. Oncol. Res. 2015. Vol. 1. № 4. P. 25–36.
10. Zaichick S., Zaichick V. Trace elements of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the human prostate gland investigated by neutron activation analysis // Appl. Radiat. Isot. 2012. Vol. 70. № 1. P. 81–87.
11. Zaichick V., Zaichick S. Instrumental effect on the contamination of biomedical samples in the course of sampling // J. Anal. Chem. 1996. Vol. 51. № 12. P. 1200–1205.
12. Зайчик В.Е., Циляк Ю.В. Усовершенствованный адсорбционно-криогенный лиофилизатор для консервации биопрепаратов // Лаб. дело. 1981. № 2. С. 100–101.
13. Зайчик В.Е. Использование рентгеновской флуоресценции, возбуждаемой излучением радионуклидных источников в медицине // В сб.: «Ядерно-физические методы элементного анализа в биологии и медицине». Под. ред. А.Ф. Цыба. – Обнинск: НИИМР. 1980. С. 88–102.
14. Зайчик В.Е. Развитие и использование активационных и рентгенофлуоресцентных методов анализа химических элементов в организме человека // Мед. радиол. 1987. Т. 32. № 9. С. 47–50.
15. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. – М.: Наука. 1967. 208 с.

DOI 10.12737/article_5a2536051fdc29.99266085

X-Ray Fluorescence Analysis in the Diagnosis of Thyroid Cancer**V.E. Zaichik, G.A. Davydov**

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: vzaichick@gmail.com; gdavydov-mrrc@mail.ru

V.E. Zaichick – Leading Researcher, Prof., Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Fellow of the Royal Society of Chemistry;
G.A. Davydov – Head of the Nuclear Medicine Department, PhD Med.**Abstract**

Purpose: Wide distribution of thyroid nodules and high risk of their transformation into malignant tumours specify the urgency of the methods for differential diagnostics used to make true diagnoses in time and to determine the adequate volume of surgical intervention. The aim of the study was to investigate new possibilities of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules using energy dispersive X-ray fluorescence analysis (EDXRF) of trace element contents in tissue of thyroid lesions.

Material and methods: In the samples of thyroid tissue taken from people with intact thyroid gland (mostly died from trauma, $n = 92$, mean of age 44 years), as well as in patients with nodular goiter ($n = 79$, mean of age 44 years) and thyroid cancer ($n = 40$, mean of age 46 years) the contents of bromine (Br), copper (Cu), iron (Fe), iodine (I), rubidium (Rb), strontium (Sr), and zinc (Zn) were measured. To determine these element contents, the methods of EDXRF was developed using encapsulated sources with ^{109}Cd and ^{241}Am radionuclides to excite the fluorescence in the samples of thyroid tissue.

Results: The accuracy of the developed methods and the reliability of the results obtained in the study were confirmed by the measurements of international certified reference material IAEA H-4 Animal Muscles and the good agreement with data of its certificate. It was found that the Br, Cu, I, Rb, Sr, and Zn contents in malignant and benign thyroid nodules differ from the normal level of these elements in thyroid tissue. The cancer tissue differs for considerably lower content of iodine in comparison with the normal thyroid (almost 23 times on an average) and with the benign thyroid nodules (20 times), and also somewhat lower content of zinc (25 %). At the same time the higher levels of Cu, Rb, and Sr are a more typical composition of thyroid cancer tissue. Finally, it was shown that the level of I content, the ratios I/Cu and I/Rb, as well as the multiplication of the ratios $(\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$ and $(\text{I/Br}) \cdot (\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$ are highly informative markers of thyroid cancer.

Conclusion: The method of EDXRF analysis allow to determine the Br, Cu, Fe, I, Rb, Sr, and Zn contents in the tissue specimen, obtained by the large-needle biopsy of thyroid nodes, for a few minutes. It provides *in vitro* estimation of these element contents in the biopsy specimens prior to histologic study. The use of the proposed markers such as the level of I content, the ratios I/Cu and I/Rb, as well as the multiplication of the ratios $(\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$ and $(\text{I/Br}) \cdot (\text{I/Cu}) \cdot (\text{I/Rb})$ allow the differentiation of thyroid cancer from benign nodules and normal tissue with sensitivity in the range of 86–100 %, specificity of 89–99 %, and accuracy within 90–99 %.

Key words: thyroid goiter, thyroid cancer, chemical elements of thyroid tissue, X-ray fluorescence analysis

REFERENCES

1. Shevchenko S.P., Karpinskaya E.V., Sidorov S.V. i soavt. Fonovaya patologiya schitovidnoy zhelezy kak prognosticheskiy faktor zabolevaemosti rakom schitovidnoy zhelezy // Byul. SO RAMN. 2011. T. 31. № 6. P. 103–107.
2. Zaychik V.E., Matveenko E.G., Vtyurin B.M., Medvedev V.S. Intratireoidny yod v diagnostike raka schitovidnoy zhelezy // Vopr. onkol. 1982. T. 28. № 3. P. 18–24.
3. Zaychik V.E., Agadzhanyan N.A. Nekotorye metodologicheskie voprosy meditsinskoy elementologii // Vestn. vosstanov. med. 2004. T. 3. № 9. P. 19–24.
4. Zaichik V. Medical elementology as a new scientific discipline // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2006. Vol. 269. № 2. P. 303–309.
5. Zaichik S., Zaichik V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, Mg, Na, and P content in human bone affected by osteomyelitis or osteogenic sarcoma // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2012. Vol. 293. № 1. P. 241–246.
6. Zaichik V., Zaichik S. The distinction between chondroma and chondrosarcoma using chemical element mass fractions in tumors determined by neutron activation analysis as diagnostic markers // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 309. № 1. P. 285–293.
7. Zaichik V., Zaichik S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium and zinc contents in human bone affected by Ewing's sarcoma // J. Cancer Tumor Int. 2015. Vol. 2. № 1. P. 21–31.
8. Zaichik S., Zaichik V. The content of silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc in osteogenic sarcoma // J. Cancer Ther. 2015. Vol. 6. № 6. P. 493–503.
9. Zaichik V., Zaichik S. The silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc contents in human bone affected by chondrosarcoma // J. Hematol. Oncol. Res. 2015. Vol. 1. № 4. P. 25–36.
10. Zaichik S., Zaichik V. Trace elements of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the human prostate gland investigated by neutron activation analysis // Appl. Radiat. Isot. 2012. Vol. 70. № 1. P. 81–87.
11. Zaichik V., Zaichik S. Instrumental effect on the contamination of biomedical samples in the course of sampling // J. Anal. Chem. 1996. Vol. 51. № 12. P. 1200–1205.
12. Zaichik V.E., Tsislyak Yu.V. Uovershenstvovanny adsorbtsionno-kriogeny liofilizator dlya konservatsii biopreparatov // Lab. delo. 1981. № 2. P. 100–101.
13. Zaichik V.E. Ispolzovanie rentgenovskoy fluorestsentsii, vzbuzhdaemoy izlucheniem radionuklidnyh istochnikov v meditsine // V sb.: Yaderno-fizicheskie metody elementnogo analiza v biologii i meditsine. Pod. red. A.F. Tsyba. – Obninsk: NIIMR. 1980. P. 88–102.
14. Zaichik V.E. Razvitie i ispolzovanie aktivatsionnyh i rentgenofluorestsentnyh metodov analiza himicheskikh elementov v organizme cheloveka // Med. radiol. 1987. T. 32. № 9. P. 47–50.
15. Genes V.S. Nekotorye proste metody kiberneticheskoy obrabotki dannyh diagnosticheskikh i fiziologicheskikh issledovaniy. – M.: Nauka. 1967. 208 pp.

DOI 10.12737/article_5a264b638cb505.41456357

**А.А. Станжевский¹, Н.А. Костеников¹, О.Е. Клементьева², О.Ю. Миролюбова¹, Е.Г. Кованько¹,
В.Ф. Дубровская¹, Ю.Р. Илющенко¹, О.В. Клестова¹**

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «НАТРИЯ ФТОРИДА, ¹⁸F» ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ОПУХОЛЕЙ В КОСТЯХ МЕТОДОМ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

1. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург, РФ.
E-mail: nkostenikov@yandex.ru. 2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

А.А. Станжевский – д.м.н., зам. директора по науке; Н.А. Костеников – д.м.н., зав. лаб.; О.Е. Клементьева – к.б.н., рук. группы;
О.Е. Миролюбова – к.м.н., с.н.с.; Е.Г. Кованько – к.м.н., с.н.с.; В.Ф. Дубровская – д.м.н., в.н.с.; Ю.Р. Илющенко – н.с.,
О.В. Клестова – к.м.н., с.н.с.

Реферат

Цель: Изучение возможности использования радиофармпрепарата (РФП) «Натрия фторид, ¹⁸F» для выявления очагов злокачественных опухолей в костях животных методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Материал и методы: Использованы две экспериментальные модели (аденокарцинома предстательной железы человека РС 3 и лимфосаркома Плисса). Суспензии клеток опухолей инъецировали под надкостницу бедра мышам линии BALB/c nude или беспородным крысам. Животным со сформированными опухолями РФП вводили в хвостовую вену и проводили ПЭТ-сканирование.

Результаты: Период эффективного полувыведения РФП из крови составлял 9,45 мин, из костей скелета – 77,5 мин, опухолей – 99 мин. Уровень гиперфиксации РФП в опухоли был достаточным для проведения достоверной визуализации новообразований методом ПЭТ. В зонах опухоли из клеток аденокарциномы предстательной железы человека (РС 3) и лимфосаркомы Плисса индекс накопления РФП в течение часа оставался достаточно высоким, что обеспечивало получение высококонтрастных изображений опухолей в костях животных. При этом индекс накопления (ИН) опухоль/кость у крыс с лимфосаркомой Плисса возрастал в первые 20 мин после введения РФП, а затем медленно снижался. Тем не менее, и через 40 мин после введения РФП ИН опухоль/кость оставался достаточно высоким (не менее 1,7), а ИН опухоль/мышцы превышал 9,0.

Выводы: Уровень накопления и продолжительность фиксации РФП в опухолевых очагах, а также невысокое накопление и быстрое его выведение из интактных тканей обуславливают целесообразность использования РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» для диагностики внутрикостных очагов метастазирования злокачественных новообразований.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, позитронная эмиссионная томография, ¹⁸F-фторид, опухоли, кости, животные

Поступила: 14.04.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

Создание и использование радиофармпрепаратов (РФП) является актуальным направлением в экспериментальной и клинической онкологии. Безопасность, а также диагностическая пригодность РФП служат неизменными условиями при визуализации новообразований и оценке эффективности лечения онкологических заболеваний методом ПЭТ.

Изучена возможность использования РФП «Натрия фторид, ¹⁸F», синтезированного в отделении циклотронных радиофармпрепаратов РНЦРХТ Минздрава России. Данный РФП широко применяется в мире для диагностики опухолей скелета и метастазов в кости и имеет высокую диагностическую ценность, однако фактически не используется в клинической практике онкологических учреждений нашей страны [1–3].

Результаты данной экспериментальной работы призваны показать целесообразность и возможность применения РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» для ПЭТ в клинической онкологии.

Материал и методы

Исследования животных были проведены на различных клинических аппаратах ПЭТ, ПЭТ/КТ и микроПЭТ/КТ, а также с помощью метода прямой радиометрии.

Для визуализации использовали микроПЭТ/КТ-сканер для мелких лабораторных животных Genisys 4 PET/X-Ray (Sofie Biosciences, США), а также клиниче-

ские аппараты: ПЭТ Ecat Exact HR+ (Siemens, Германия) и ПЭТ-сканер, совмещенный с рентгеновским компьютерным томографом (ПЭТ/КТ) Discovery-690 (GE, США). Перед введением диагностическую активность препарата «Натрия фторид, ¹⁸F» измеряли на дозкалибраторе «Кюриметр-3». ПЭТ-сканирование проводили в течение 45–50 мин в динамическом режиме.

Обработка ПЭТ-данных включала получение изображений органов и тканей животных, а также построение кривых активность–время.

В первой модели костных метастазов использовали клетки аденокарциномы предстательной железы на основе штамма РС-3 коллекции ATCC^R кат. № CRL1435TM. Ранее были показаны целесообразность и преимущества данной модели для получения метастатических очагов в костной ткани [4, 5]. Иммунодефицитным мышам линии BALB/c nude массой 22 г (питомник «Пушино») в количестве 12 особей инъецировали суспензию опухолевых клеток под надкостницу бедренной кости. Животные со сформированными очагами опухоли были разделены на 4 группы (по 3 животных в группе) в зависимости от массы тела и размеров опухоли. РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» в объеме 0,1 мл и объемной активностью 20 МБк/мл (2 МБк) вводили в хвостовую вену. МикроПЭТ-КТ-сканирование проводили мышам, находящимся в состоянии наркоза (изофлуран, скорость подачи 0,5 л/мин). По завершении ПЭТ-сканирования выполняли КТ для контроля расположения опухоли, а также различных органов и тканей.

Второй моделью служила лимфосаркома Плисса. Опухоль в виде 10 %-й клеточной взвеси перевели

4 беспородным крысам массой 200–240 г под надкостницу левой бедренной кости. ПЭТ-сканирование выполняли на 14–18 сут после перевивки. РФП вводили в хвостовую вену крыс с активностью 2 МБк в объеме 0,4–0,6 мл. Перед ПЭТ-исследованием крыс наркотизировали препаратом золетил-50 в дозе 50 мг/кг.

На реконструированных изображениях выбирали зоны интереса (ROI) над опухолью и контрлатеральной зоной (здоровым бедром) и определяли величины индекса накопления (ИН) активность – время через 1, 5, 10, 20, 30 и 40 мин после введения РФП.

Эффективные периоды полувыведения ($T_{эф}$) РФП из критических органов и организма в целом рассчитывали по формуле:

$$T_{эф} = \frac{T_{физ} T_{биол}}{T_{физ} + T_{биол}},$$

где $T_{физ}$ – период полураспада радионуклида ($T_{1/2}^{18F} = 109$ мин), $T_{биол}$ – период биологического полувыведения препарата. Продолжительность периодов биологического и эффективного полувыведения исследуемого препарата рассчитывали исходя из данных динамики накопления–выведения РФП из органов и тканей лабораторных животных.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием программы Statistica. Достоверность различий сопоставляемых величин оценивалась с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты опытов с моделью метастаза рака предстательной железы РС 3 показали, что к 30 мин после введения РФП наблюдается четкая визуализация опухолевого очага, зоны введения клеток опухоли, костей, зон роста костей и мочевого пузыря (рис. 1). В течение последующих 60 мин возрастало накопление РФП в мочевом пузыре у животных при сохраняющемся изображении опухоли, костей и зон роста.

Значения периодов биологического и эффективного полувыведения РФП «Натрия фторид, ^{18}F » из различных органов и тканей животных, включая очаг имплантированной опухоли РС 3, представлены в табл. 1.

Можно видеть, что основными зонами продолжительной гиперфиксации РФП являются опухолевый очаг рака предстательной железы и костная ткань.

Известно, что опухоль-индуцированные поражения костей характеризуются образованием новой, но аномальной и дезорганизованной по структуре костной ткани, увеличивая ее поверхность и способствуя повышенному накоплению в ней ^{18}F -иона [7].

На рис. 2 представлены кривые активность–время накопления и выведения РФП из опухоли в кости (метастаза РС 3), интактной костной ткани и крови.

Согласно рис. 2, РФП «Натрия фторид, ^{18}F » быстро покидает кровяное русло и одновременно накаплива-

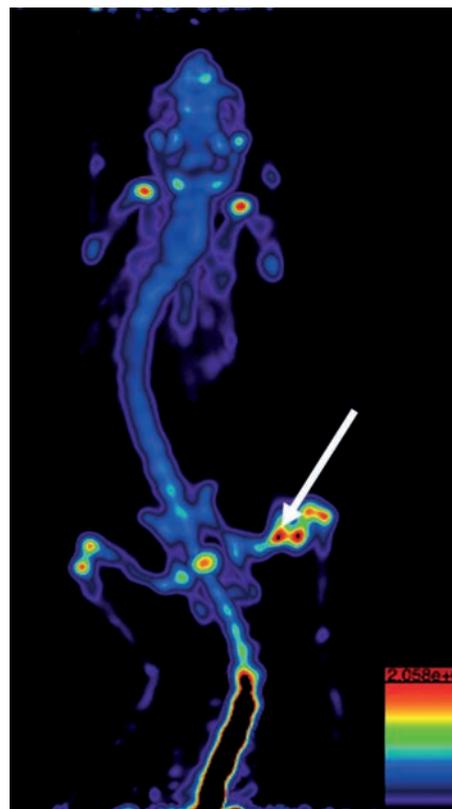


Рис. 1. ПЭТ-изображение мыши (BALB/c nude) с метастазом рака предстательной железы штамма РС 3 (опухолевый очаг указан стрелкой), при его поднадкостничной имплантации. Изображение получено через 30 мин после введения РФП «Натрия фторид, ^{18}F »

Таблица 1

Значения периодов полувыведения РФП «Натрия фторид, ^{18}F » из органов и тканей

Органы и ткани	Период полувыведения, мин	
	Биологический	Эффективный
Кровь	10,3	9,5
Легкие	13,0	11,7
Сердце	12,3	11,0
Желудок	15,3	13,4
Печень	10,4	9,5
Почки	12,0	10,8
Селезенка	12,9	11,6
Мочевой пузырь	294,9	80,0
Мышца	23,9	19,6
Скелет	263,2	77,5
Опухоль	1100	99,2
Кишечник	110,9	55,2

ется в опухолевом очаге. Выведение РФП из опухолевого очага происходило несколько медленнее, чем из костной ткани, так как интактная костная ткань не столь прочно удерживала ^{18}F -ион. При этом гиперфиксация РФП в опухоли существенно превышала его накопление в интактных тканях, благодаря чему оказалась достаточной для визуализации опухолевого очага методом ПЭТ, несмотря на гиперфиксацию РФП в костях (рис. 1 и 2).

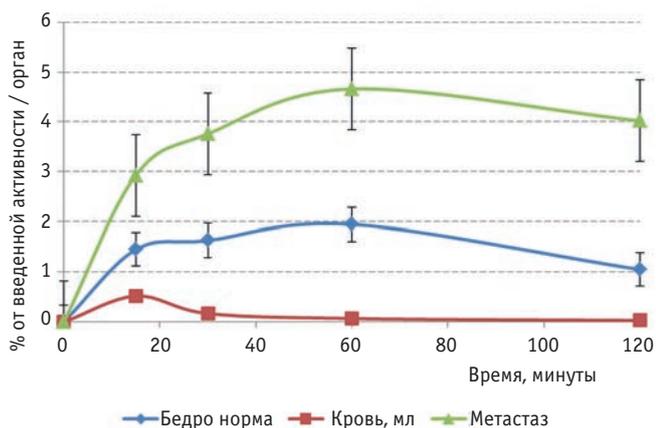


Рис. 2. Кривые активность – время накопления и выведения РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» из опухолевого очага (метастаз РС 3), интактного бедра и из крови

В опытах с лимфосаркомой Плисса было проведено сопоставление данных ПЭТ со структурными изменениями и оценена степень разрушения костной ткани опухолью по данным КТ. В табл. 2 представлены сведения об индексах накопления (ИН – отношения опухоль/ткань), рассчитанных на основании данных ПЭТ, после введения РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» крысам с имплантированной поднадкостнично лимфосаркомой Плисса. ИН опухоль/кость возрастал в первые 20 мин после введения РФП, а затем медленно снижался, что, вероятно, связано с особенностями выведения препа-

рата из данной опухоли (лимфосаркома Плисса). Тем не менее, и через 40 мин после введения РФП ИН опухоль/кость оставался достаточно высоким (не менее 1,7), а ИН опухоль/мышца превышал 9,0.

Таким образом, возможность выявления опухолевого очага в использованной модели сохраняется более 40 мин, что вполне достаточно для проведения диагностического ПЭТ-исследования всего тела человека. Установленные величины ИН в эти сроки позволили получать высококонтрастные изображения злокачественной опухоли (лимфосаркома Плисса) при ее поднадкостничной перевивке (рис. 3). Как видно из рис. 3, при ПЭТ наблюдалась гиперфиксация РФП в опухоли с одновременным физиологическим накоплением препарата в мочевом пузыре. На компьютерной томограмме в зоне опухолевого роста определялся участок деструкции костной ткани в дистальном отделе левой бедренной кости с наличием мягкотканого компонента.

Представленные экспериментальные данные о целесообразности и возможности эффективного использования РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» для ПЭТ-диагностики опухолей в костях удачно сочетаются с рядом других потенциальных преимуществ его применения в клинической практике. Так, например, производство данного РФП не связано с дополнительными финансовыми затратами, поскольку он является частью стандартного процесса наработки ¹⁸F-ФДГ в ПЭТ-центрах. ПЭТ-сканирование всего тела с «Натрия фторидом, ¹⁸F» можно начинать через 60 мин после

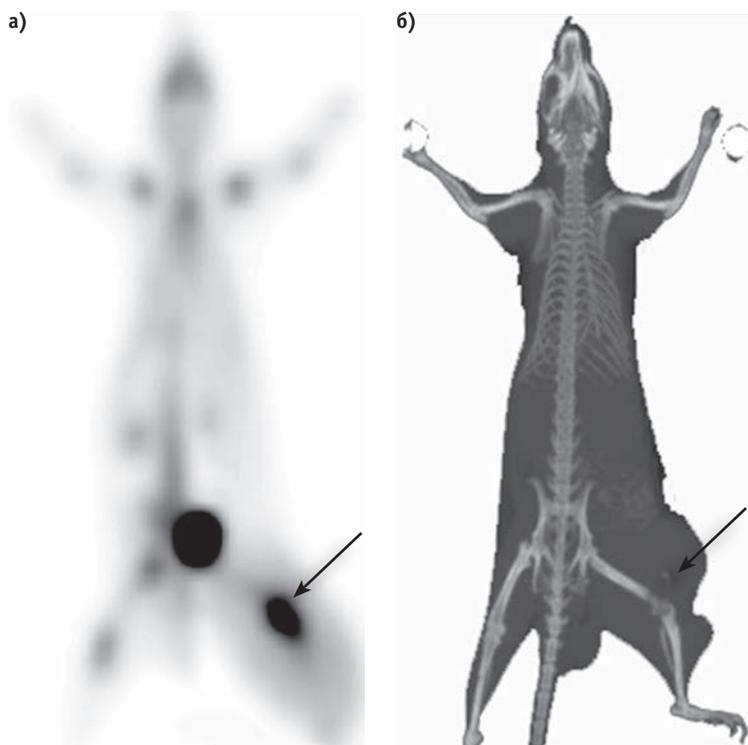


Рис. 3. ПЭТ-изображение (а) и компьютерная томограмма в режиме «костного окна» (б) крысы с лимфосаркомой Плисса в левом бедре, полученные при ПЭТ/КТ-сканировании в статическом режиме через 50 мин после внутривенного введения РФП. При ПЭТ наблюдается очаговая гиперфиксация РФП в опухоли (очаг указан стрелкой) и в мочевом пузыре. При КТ в зоне опухолевого роста определяется участок деструкции костной ткани дистальных отделов левой бедренной кости (указан стрелкой) с наличием мягкотканого компонента

Таблица 2

Накопление РФП «Натрия фторид, ^{18}F » в опухоли (в %/г) и ИН (отношение опухоль/ткань) по данным ПЭТ у крыс после имплантации лимфосаркомы Плисс

Исследуемый орган или ткань	Время после введения РФП, мин					
	1	5	10	20	30	40
Опухоль (ЛП)	0,96±0,1	1,1±0,09	1,1±0,17	1,2±0,10	1,1±0,08	1,1±0,08
Отношение опухоль/орган или ткань						
Опухоль/кровь	0,52	1,84	2,63	3,72	4,56	5,60
Опухоль/кость	2,91	2,82	2,26	2,29	1,83	1,70
Опухоль/мышца	12,01	8,23	7,06	7,43	8,14	9,33

Примечание: ЛП – лимфосаркома Плисса; для расчета ИН использовали данные о распределении РФП у крыс в норме

введения РФП, тогда как сканирование с ^{18}F -ФДГ – через 90 мин. При этом процедура сканирования всего тела на современных аппаратах, например на ПЭТ/КТ Biograph mCT TruVi, занимает не более 10–15 мин.

Выводы

1. РФП «Натрия фторид, ^{18}F » может быть эффективно использован для ПЭТ-диагностики опухолей скелета и костных метастазов злокачественных новообразований.

2. Низкие величины диагностической радиоактивности РФП при ПЭТ, короткий период полураспада радионуклида [^{18}F] (109 мин) и быстрое выведение из большинства органов и тканей обосновывают безопасность его применения при внутривенном введении «Натрия фторида, ^{18}F ».

3. Повышенный уровень накопления «Натрия фторида, ^{18}F » и продолжительное время его гиперфиксации в опухолевых очагах обеспечивают их четкую визуализацию и возможность количественного анализа методом ПЭТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frost M.L., Blake G.M., Park-Holohan S.J. et al. Long-term precision of ^{18}F -fluoride PET skeletal kinetic studies in assessment of bone metabolism // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. № 5. P. 700–707.
2. Jagaru A., Mittra E., Yaghoubi Sh.S. et al. Novel strategy for a cocktail ^{18}F -fluoride and ^{18}F -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. № 4. P. 501–505.
3. Segall G., Delbeke D., Stabin M.G. et al. SNM practice guideline for sodium ^{18}F -fluoride PET/CT bone scan 1.0 // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. № 11. P. 1813–1820.
4. Hibberd C., Cossigny D.A.F., Quan G. M.Y. et al. Animal cancer models of skeletal metastasis // Cancer Growth and Metastasis. 2013. Vol. 6. P. 23–34.
5. Simmons J.K., Elshafae S.M., Keller E.T. et al. Review of animal models of prostate cancer bone metastasis // Veterinary Sci. 2014. Vol. 1. P. 16–39.
6. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. – NY: Springer. 2009. 370 pp.
7. Hsu W.K., Virk M., Feeley B. et al. Characterization of osteolytic, osteoblastic and mixed lesions in a prostate cancer mouse model using ^{18}F -FDG and ^{18}F -fluoride PET/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 414–421.

DOI 10.12737/article_5a264b638cb505.41456357

Possibilities of Using “Sodium Fluoride, ^{18}F ” for Diagnostics of Bone Tumors by Positron Emission Tomography (Experimental Study)

A.A. Stanzhevsky¹, N.A. Kostenikov¹, O.E. Klementyeva², O.Yu. Mirolyubova¹, E.G. Kovan'ko¹,
V.F. Dubrovskaya¹, Yu.R. Iliushchenko¹, O.V. Klestova¹

1. Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nkostenikov@yandex.ru.
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

A.A. Stanzhevsky – Dr. Sc. Med., Director Deputy in Sci.; N.A. Kostenikov – Dr. Sc. Med., Chief of the Lab.;
O.E. Klementyeva – PhD Biol., Head of the Group; O.Y. Mirolyubova – PhD Med., Senior Researcher;
E.G. Kovan'ko – PhD Med., Senior Researcher; V.F. Dubrovskaya – Dr. Sc. Med., Leading Researcher;
Y.R. Iliushchenko – Research Worker; O.V. Klestova – PhD Med., Senior Researcher

Abstract

Purpose: To study the potential of using radiopharmaceutical Sodium Fluoride ^{18}F in order to reveal foci of malignant tumors in animals' bones by positron emission tomography (PET).

Material and methods: Two experimental models (human prostate adenocarcinoma PC 3 and Pliss lymphosarcoma) were used. Tumor cell PC 3 suspensions were injected under a hip periosteum of the BALB/c nude line mice or outbred rats (Pliss lymphosarcoma). Radiopharmaceutical was injected into a tail vein of animals with developed tumors. Then PET scanning was performed for these animals.

Results: Effective half-life of radiopharmaceutical from blood was 9.45 min, from skeleton bones - 77.5 min and tumors - 99 min. The hyperfixation level of radiopharmaceutical in the tumor was sufficient to image tumors by PET. In areas of the tumor from cells of prostate adenocarcinoma PC 3 and Pliss lymphosarcoma the uptake rate of radiopharmaceutical was quite high during an hour that resulted in a high contrast image of tumors in animals' bones. T/NT ratio tumor/bone in rats with Pliss lymphosarcoma was increased in the first 20 min after administration of the radiopharmaceutical, and then slowly decreased. Nevertheless, in 40 minutes after injection of the radiopharmaceutical T/NT ratio tumor/bone remained quite high – more than 1.7, and T/NT ratio tumor/muscle exceeded to 9.0.

Conclusion: The uptake level and fixation time of the radiopharmaceutical in tumor foci, as well as low activity value and its rapid excretion from intact tissues show the expediency of the use of Sodium Fluoride ^{18}F to diagnose intraosseous foci of malignant diseases.

Key words: Radiopharmaceutical, positron emission tomography, ^{18}F -fluoride, tumors, bones, animals

REFERENCES

1. Frost M.L., Blake G.M., Park-Holohan S.J. et al. Long-term precision of ^{18}F -fluoride PET skeletal kinetic studies in assessment of bone metabolism // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. № 5. P. 700–707.
2. Jagaru A., Mitra E., Yaghoubi Sh.S. et al. Novel strategy for a cocktail ^{18}F -fluoride and ^{18}F -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. № 4. P. 501–505.
3. Segall G., Delbeke D., Stabin M.G. et al. SNM practice guideline for Sodium ^{18}F -fluoride PET/CT Bone Scan 1.0 // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. № 11. P. 1813–1820.
4. Hibberd C., Cossigny D.A.F., Quan G. M.Y. et al. Animal cancer models of skeletal metastasis // Cancer Growth and Metastasis. 2013. Vol. 6. P. 23–34.
5. Simmons J.K., Elshafae S.M., Keller E.T. et al. Review of animal models of prostate cancer bone metastasis // Veterinary Sci. 2014. Vol. 1. P. 16–39.
6. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. – NY: Springer. 2009. 370 pp.
7. Hsu W.K., Virk M., Feeley B. et al. Characterization of osteolytic, osteoblastic and mixed lesions in a prostate cancer mouse model using ^{18}F -FDG and ^{18}F -fluoride PET/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 414–421.

DOI 10.12737/article_5a2541849d5335.59531206

Э.А. Хачирова¹, Л.Е. Самойленко², О.П. Шевченко¹**ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ПОГЛОЩЕНИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ ОФЭКТ/КТ**

1. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва. E-mail: elchik09@mail.ru. 2. Российская медицинская академия постдипломного образования Минздрава РФ, Москва

Э.А. Хачирова – ассистент; Л.Е. Самойленко – д.м.н., проф.; О.П. Шевченко – д.м.н., проф., зав. кафедрой, член Европейского общества кардиологов

Реферат

Цель: Оценить количественные показатели перфузионных томосцинтиграмм (ПТС), характеризующие степень и распространенность нарушений микроциркуляции миокарда у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и неизменными/малоизмененными коронарными артериями (Н/МКА), по данным ОФЭКТ/КТ с коррекцией и без коррекции поглощения гамма-излучения (КПИ).

Материал и методы: Обследованы 35 пациентов, каждому из которых проводили селективную коронароангиографию и ОФЭКТ/КТ миокарда без и с КПИ в покое и в сочетании с велоэргометрической пробой.

Результаты: У всех обследованных пациентов с болевым синдромом в грудной клетке (БС) и Н/МКА, по данным ОФЭКТ миокарда без и после КПИ, выявлены стресс-индуцированные нарушения перфузии различной распространенности и степени выраженности. При этом, в целом по группе, средние значения оцениваемых количественных параметров ПТС после КПИ были меньшими, чем без КПИ: SSS $6,9 \pm 1,2$ и $7,7 \pm 1,1$; Stress ext Total $11,2 \pm 1,8$ и $13,0 \pm 1,9$; Stress TPD Tot $9,3 \pm 1,2$ и $10,9 \pm 1,2$; SDS $4,0 \pm 0,8$ и $,9 \pm 0,6$; TRPDi $4,7 \pm 1,0$ и $5,9 \pm 0,9$ ($p < 0,05$ для всех значений). Аналогичные результаты получены при анализе ПТС в покое, но достоверных различий оцениваемых показателей без и после КПИ не выявлено. Количество гипоперфузируемых сегментов, по данным сегментарного анализа распределения РФП в миокарде ЛЖ, было меньше после КПИ и составило 126 и 153 в покое, 242 и 177 в условиях физической нагрузки. Достоверно менее выраженные значения всех количественных показателей ПТС после КПИ получены у женщин ($p < 0,05$ во всех случаях), и у пациентов с избыточной массой тела при ИМТ более 25 ($p < 0,05$ во всех случаях). У мужчин статистически значимыми были различия для 4 параметров, у пациентов с нормальными показателями ИМТ – для 3 параметров ($p < 0,05$ во всех случаях).

Заключение: Применение ОФЭКТ/КТ миокарда с КПИ позволяет выявлять нарушения перфузии у больных с БС в грудной клетке и Н/МКА. Распространенность и тяжесть выявления нарушений перфузии миокарда лежат в диапазоне слабо- и умеренно выраженных изменений и, особенно, у женщин и пациентов с избыточной массой тела, причем достоверно лучше выявляются после КПИ. Полученные данные позволяют предположить, что ОФЭКТ/КТ-исследования миокарда с КПИ могут быть целесообразными у определенной части пациентов с БС в грудной клетке и Н/МКА, поскольку позволяют избежать у них завышения оценки распространенности и тяжести стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда и, следовательно, гипердиагностики микрососудистой болезни.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, гамма-излучение, коррекция поглощения, перфузия миокарда, микрососудистая болезнь

Поступила: 29.05.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

В диагностике и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с болевым синдромом (БС) в грудной клетке и неизменными/малоизмененными коронарными артериями (Н/МКА), на протяжении многих лет важную роль играют методы ядерной кардиологии, представленные планарной скintiграфией, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной томографией (ПЭТ). При использовании этих методов получение изображения исследуемого органа, ткани или процесса основано на регистрации пространственно-временного распределения введенного пациенту радиофармпрепарата (РФП). Большое разнообразие РФП, широкий спектр их клинического применения и высокая чувствительность обеспечивают востребованность методов ядерной медицины в современном диагностическом алгоритме кардиологических заболеваний человека.

Наибольшее распространение в клинической кардиологической практике на протяжении последних более чем 35 лет получил метод ОФЭКТ миокарда, благодаря высокой чувствительности и специфичности в диагностике ишемического и рубцового повреждения, возможности определения жизнеспособности миокарда [1]. И практически на протяжении всего этого времени в литературе обсуждается проблема ограниченной точности метода вследствие влияния эффекта

ослабления гамма-излучения от РФП тканями тела: диафрагмой, прилежащими органами брюшной полости, мягкоткаными структурами грудной клетки и др. [2]. В ряде случаев, к примеру, у тучных пациентов, женщин с большими размерами молочных желез, наличие эффекта поглощения фотонов в тканях может приводить к появлению ошибок при интерпретации результатов исследования, основанных на оценке накопления и распределения РФП [3].

Избежать подобных ошибок позволяют гибридные системы визуализации, предназначенные для одновременного выполнения радионуклидного и рентгеновского или магнитно-резонансного исследований – ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ – и позволяющие интегрировать индивидуальный специфический для пациента функциональный/молекулярный профиль заболевания в традиционный анатомический (рентгеновский, МРТ) формат изображения. Такие системы позволяют значительно улучшить пространственную ориентацию распределения РФП в исследуемом органе, прежде всего в миокарде, и дают возможность провести коррекцию поглощения гамма-излучения от РФП (КПИ) при сопоставлении с поглощением рентгеновского излучения и, следовательно, повысить специфичность полученных данных. Одномоментное проведение радионуклидного и рентгеновского исследования методом ОФЭКТ/КТ позволяет выполнить процедуру КПИ и, следовательно,

но, повысить специфичность полученных данных [4]. Несмотря на уже многолетний опыт использования гибридных технологий в ядерной медицине [5], работ, посвященных ОФЭКТ/КТ в кардиологии недостаточно, результаты их неоднозначны [6–10].

Целью настоящего исследования явилась оценка количественных параметров перфузионных томосцинтиграмм (ПТС), отражающих наличие, распространенность и степень нарушений перфузии миокарда у пациентов с БС в грудной клетке и Н/МКА, по данным ОФЭКТ/КТ с и без КПИ.

Материал и методы

В исследование включены 35 пациентов в возрасте от 43 до 76 лет (в среднем 62,8 лет), которые прошли стационарное лечение на базе кафедры кардиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Среди обследованных были 15 мужчин и 20 женщин, из них у 15 была сопутствующая гипертоническая болезнь с достигнутыми целевыми значениями АД (в среднем, 125/80 мм рт. ст.), без признаков гипертрофии левого желудочка сердца (индекс массы миокарда $77,2 \pm 4,9$). У 19 пациентов была гиперхолестеринемия, в т.ч. холестерин с липопротеинами низкой плотности, в целом по группе показатели общего холестерина составили $5,3 \pm 1,32$ ммоль/л, холестерин с липопротеинами низкой плотности – $3,1 \pm 0,94$ ммоль/л. У 12 индекс массы тела (ИМТ) составил $29,7 \pm 1,11$, у 23 – $24,6 \pm 2,27$.

Всем пациентам в условиях стационара проведено клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, клинический и биохимический анализы крови, коронарную ангиографию, а также синхронизированную с ЭКГ ОФЭКТ/КТ в покое и в сочетании с велоэргометрической пробой.

По данным коронарографии, у 26 обследованных коронарные артерии были интактными, у остальных выявлены изменения только в одной коронарной артерии со степенью стенозирования менее 40 %.

Синхронизированную с ЭКГ ОФЭКТ/КТ миокарда выполняли с целью верификации ишемии миокарда и оценки внутрисердечной гемодинамики. Антиангинальная терапия была отменена за 48 ч до проведения исследования.

ОФЭКТ/КТ выполняли по двухдневному протоколу: в первый день – в покое, во второй – в сочетании с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ), либо наоборот. Достоверными критериями ишемии миокарда считали горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST на ЭКГ ниже изолинии более 1,0 мм на расстоянии 80 мс от точки j.

РФП – ^{99m}Tc -технетрил (производитель «Диамед», Россия), аналог зарубежного ^{99m}Tc -МИБИ, вводили внутривенно, активностью 444–555 МБк. Регистрацию изображения на гамма-камере начинали через 60–90 мин после введения ^{99m}Tc -технетрила в покое и через 60 мин после введения РФП во время выполнения пациентом нагрузочной пробы. ВЭМ-пробу проводили на велоэргометре фирмы Ergoline, начиная с мощности нагрузки 25 Вт, с последующим увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. ЭКГ и АД регистрировали до начала

пробы и в конце каждой ступени перед последующим увеличением мощности нагрузки. При достижении критериев прекращения нагрузочной пробы в/в вводили РФП, после чего пациент продолжал выполнять нагрузку в течение 1 мин. Регистрацию изображения сердца осуществляли в томографическом режиме, синхронизированном с R-зубцом ЭКГ, на двухдетекторной гамма-камере SYMBIA T-16 (Siemens, Германия), совмещенной с низкодозовым компьютерным томографом, оснащенной коллиматором smartzum высокого разрешения для проведения кардиологических исследований.

Исследование выполняли в положении больного лежа на спине с вращением детекторов, расположенных под углом 90° по отношению друг к другу, вокруг тела пациента по траекториям на 180°. Регистрировали 32 проекции – по 16 каждым детектором.

КТ области сердца проводили с помощью плоскостанельной 16-срезовой КТ-подсистемы ОФЭКТ/КТ-томографа, с напряжением на трубке 140 кВ и силе тока 2 мА. Один томографический срез выполняли за 16 с в матрицу 512×512. Диаметр среза составлял 48 см, толщина среза – 5 мм. Эффективная доза облучения пациента составляла 6,5 и 9 мЗв при исследовании без КПИ и с КПИ соответственно.

Обработку изображений осуществляли с помощью пакета программ Cardiology Advanced SPECT CT Cedars, включающей программы AutoSPECT, AutoQUANT, QPS/QGS с картированием радиологической информации по 17-сегментарной модели левого желудочка (ЛЖ) сердца.

По данным ОФЭКТ/КТ на основании визуального анализа и основных количественных показателей, рассчитываемых программой автоматически, оценивали наличие, локализацию, распространенность, степень выраженности (тяжести) нарушений перфузии в покое и стресс-индуцированной (преходящей) ишемии миокарда. Дефекты перфузии определяли как стабильные, в случае их наличия на томограммах, зарегистрированных в покое и на постнагрузочных изображениях, и проходящие, в случае их отсутствия на томограммах в покое и появлении на постнагрузочных изображениях.

При сравнении изображений без и после КПИ оценивали выраженность и распространенность (табл. 1) нарушений перфузии миокарда на основании следующих количественных параметров ПТС:

SRS (summed rest score) – совокупный показатель покоя: отражает сумму баллов во всех сегментах ЛЖ на изображениях, полученных в покое (включает только стабильные дефекты перфузии);

Таблица 1

Количественные критерии степени нарушения перфузии миокарда [11]

Нарушения перфузии	SSS	SDS	TPDs, %	TPDi, %
Отсутствуют	≤3	0–1	< 5	< 3
Начальные	4–8	2–4	5–9	< 5
Умеренно выраженные	9–13	5–7	10–19	5–9
Выраженные	≥14	≥8	≥20	≥10



Рис. 1. Сегментарный анализ перфузионных томосцинтиграмм миокарда ЛЖ сердца у больных с Н/МКА, по данным ОФЭКТ/КТ без и после КПИ

SSS (summed stress score) – совокупный показатель нагрузки: отражает сумму баллов во всех сегментах ЛЖ, на изображениях, полученных после нагрузки (включает переходящие и стабильные дефекты перфузии);

SDS (summed difference score) – суммарный счет разности между суммами баллов после нагрузки и в покое, указывает на обратимость дефектов перфузии;

Es/Er (Extent stress/Extent rest), % – показатели распространенности нарушения перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке/в покое;

TPD (Total perfusion deficit) stress/rest – общий дефицит перфузии, интегральный показатель, отражающий распространенность и глубину нарушений перфузии при нагрузке/в покое (TPDs и TPDr соответственно);

TPDi (TPD ischemia) – ишемический дефицит перфузии (разница между TPD в покое/нагрузке), наиболее точно характеризует величину стресс-индуцированных дефектов перфузии.

Помимо анализа указанных выше количественных показателей, оценивали сегментарное распределение накопления РФП без и после КПИ на томографических картах «бычий глаз» в 595 сегментах миокарда ЛЖ сердца у 35 пациентов, соответственно по 17-сегментарной модели ЛЖ, зарегистрированных в покое и после пробы с физической нагрузкой. Сегменты миокарда ЛЖ с накоплением РФП 75–100 % считали нормально перфузируемыми. Сегменты с аккумуляцией РФП менее 75 % от максимума относили к гиперперфузируемым.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (средней величины и стандартного отклонения). Различия между группами оценены с помощью критериев Манна–Уитни, значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным ОФЭКТ/КТ в покое среди 35 больных с БС в грудной клетке и Н/МКА, области слабо- и умеренно сниженной перфузии миокарда выявлялись на изображениях без КПИ в 21 случае, после КПИ – в 17. У 8 и 6 обследованных соответственно наблюдалось сочетание 2 и более гиперперфузируемых участков. При сегментарном анализе ПТС в покое без и после КПИ выявлено 442 (74,3 %) и 469 (78,9 %) нормально перфузируемых сегментов и 153 (25,7 %) и 126 (21,1 %) гиперперфузируемых сегментов соответственно (рис. 1). В гиперперфузируемых участках миокарда ЛЖ

абсолютное совпадение по локализации получено в 98 сегментах, что составило 64 и 78 % от общего количества гиперперфузируемых сегментов без и после КПИ соответственно.

Число нормально и гиперперфузируемых сегментов на постнагрузочных томосцинтиграммах без и после КПИ составило 353 (59 %) и 418 (70 %); 242 (41 %) и 177 (30 %) соответственно. Таким образом, после КПИ общее количество гиперперфузируемых сегментов также уменьшилось (рис. 1). Количество абсолютно совпавших по локализации сегментов 144, что составило 59,5 % от общего числа гиперперфузируемых сегментов на изображениях миокарда без КПИ и 81 % после КПИ. Число несовпавших по локализации сегментов 98 (40,5 %) и 33 (19 %) на постнагрузочных томосцинтиграммах и 55 (36 %) и 28 (22 %) в покое соответственно.

Наибольшее расхождение по локализации относилось к областям верхушки и перегородки миокарда (рис. 2).

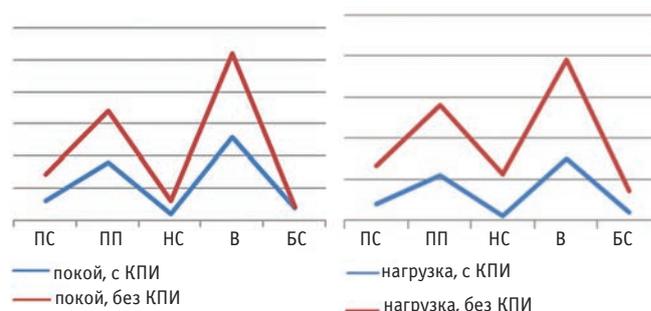


Рис. 2. Гиперперфузируемые сегменты миокарда ЛЖ, несовпавшие по локализации на изображениях без и после КПИ в покое и после ВЭМ-пробы. Обозначения: ПС – передняя стенка, ПП – перегородка, НС – нижняя стенка, В – верхушка, БС – боковая стенка

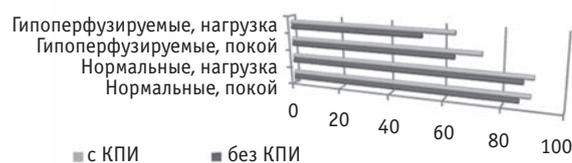


Рис. 3. Средняя скорость счета в нормально- и гиперперфузируемых сегментах миокарда ЛЖ сердца у больных с Н/МКА, по данным ОФЭКТ/КТ без и после КПИ

Средняя скорость счета в гиперперфузируемых сегментах после КПИ возростала и в покое и после ВЭМ-пробы (рис. 3).

По данным количественного анализа ПТС, выявленные нарушения перфузии миокарда лежат в диапазоне умеренно выраженных изменений, что характерно для данного контингента больных. Однако, значения ряда оцениваемых показателей SSS, SDS, SeT, Stress TPD total, TPDi, характеризующих распространенность и обратимость дефектов перфузии, оказались достоверно меньше после КПИ (рис. 4). Полученные результаты совпадают с данными и других авторов [12, 13].

Представлялось интересным проанализировать количественные параметры ПТС без и после КПИ у мужчин и женщин (рис. 5). Результаты, показали, что

Оцениваемые параметры	КПИ	без КПИ	p
SRS	2,9 ± 1,1	3,0 ± 0,9	> 0,05
SSS*	6,9 ± 1,2	7,7 ± 1,1	< 0,05
SDS*	4,0 ± 0,8	4,9 ± 0,6	< 0,05
Stress ext. Total* (SeT)	11,2 ± 1,8	13,0 ± 1,9	< 0,05
Rest ext. Total (ReT)	4,4 ± 1,3	5,0 ± 1,4	> 0,05
Stress TPD total (TPDs)*	9,3 ± 1,2	10,9 ± 1,2	< 0,05
Rest TPD total (TPDr)	4,5 ± 0,9	5,0 ± 1,7	> 0,05
TPDi*	4,7 ± 1,0	5,9 ± 0,9	< 0,05

Примечание: *p < 0,05

Рис. 4. Количественные параметры перфузионных томосцинтиграмм миокарда, полученные при ОФЭКТ/КТ с КПИ и без КПИ (покой/нагрузка)

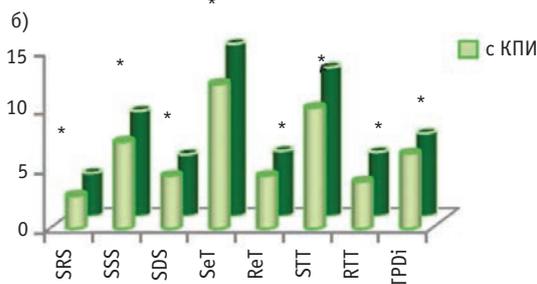
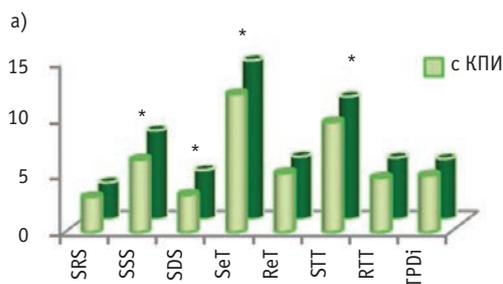
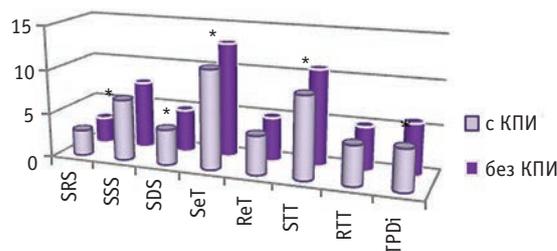


Рис. 5. Количественные параметры перфузионных томосцинтиграмм миокарда у мужчин (а) и женщин (б), по данным ОФЭКТ/КТ без и после КПИ.

Примечание: * p < 0,05 в рис. 5а и во всех случаях в рис. 5б

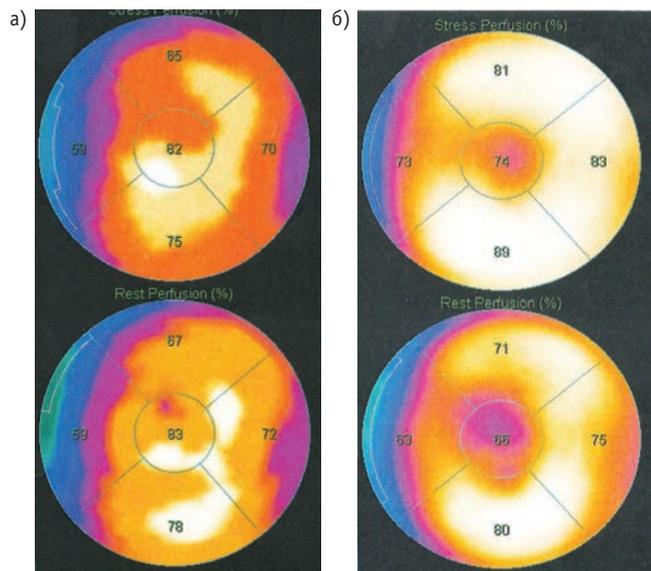


Рис. 6. Томосцинтиграммы миокарда ЛЖ без (а) и после КПИ (б)

у женщин практически все оцениваемые показатели после КПИ достоверно отличались по сравнению с результатами, полученными без КПИ. У мужчин статистические различия касались только совокупного показателя нагрузки (SSS), общей площади (Stress ext. Total), распространенности (Stress TPD total) и обратимости стресс-индуцированных дефектов перфузии (SDS), но не показателей перфузии миокарда в покое (рис. 5).

На рис. 6 приведены томосцинтиграммы миокарда ЛЖ без и после КПИ пациентки К., 54 лет, диагноз: ИБС при неизмененных коронарных артериях (стенокардия напряжения II ФК). Из представленного при-

мера видно, что после КПИ отмечается нормализация перфузии во всех отделах миокарда, но, по сравнению с изображением без КПИ, появляется дефект перфузии верхушечной локализации.

Хорошо известно, что жировая ткань при избыточной массе тела также вносит определенный вклад в картину формирования изображения за счет ослабления излучения [13]. Поэтому следующим этапом работы была оценка результатов ОФЭКТ/КТ без и после КПИ у 23 (13/10 м/ж) пациентов с нормальной (ИМТ < 25, 1 группа) и у 12 (2/10 м/ж) с избыточной (ИМТ > 25, 2 группа) массой тела. У пациентов с избыточной массой тела все анализируемые параметры ПТС после КПИ были достоверно меньшими по сравнению с данными без КПИ. У больных с нормальным ИМТ результаты без и после КПИ достоверно различались по показателям Stress ext. Tot, Stress TPD Tot и TPDi (рис. 7).

Следует отметить, что одним из ограничений настоящего исследования является отсутствие гендерной сопоставимости групп с различной массой тела. Так, в 1 группе преобладали мужчины (13 из 23 пациентов), во второй же были практически все женщины (10 из 12), что, естественно, также внесло свой вклад в полученные результаты.

На сегодняшний день наиболее чувствительным, точным, доступным и распространенным среди неинвазивных методов верификации преходящей ишемии у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и Н/МКА считается перфузионная сцинтиграфия миокарда, выполненная в сочетании с вазодилататорами или с пробой с физической нагрузкой [14, 15]. Однако, как и каждому методу, ОФЭКТ присущи ограничения, в частности, обусловленные эффектом ослабления излучения при прохождении через мягкие ткани тела че-

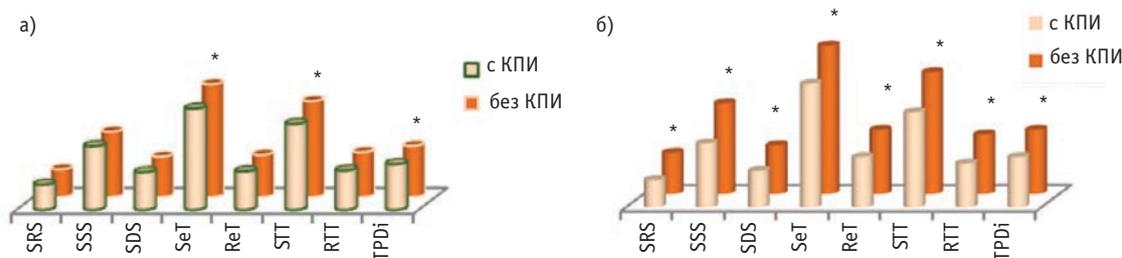


Рис. 7. Количественные параметры перфузионных томосцинтиграмм миокарда у больных с нормальной (а) и избыточной (б) массой тела, по данным ОФЭКТ/КТ без и после КПИ
 Примечание: * $p < 0,05$ в рис. 7а и во всех случаях в рис. 7б

ловека, что влияет на точность интерпретации результатов исследования [16]. Артефакты, обусловленные ослаблением излучения, обычно возникают в областях передней и передне-перегородочной стенок миокарда у женщин, особенно с массивными молочными железами, а также в области нижней стенки у лиц с мощной диафрагмой [17]. Точная распространенность указанных артефактов не установлена. В литературе приводятся данные относительно интерпретационных ошибок, обусловленных артефактами вследствие ослабления излучения, диапазон которых колеблется от 20 до 50 % обследованных больных [18, 19]. Применение гибридных систем, обеспечивающих одновременный сбор функциональной радионуклидной (ОФЭКТ) и анатомической (РКТ и/или МРТ) информации в ходе одного исследования позволяет решить, в определенной степени, проблему интерпретационных ошибок [4]. Как отмечалось выше, в литературе представлены немногочисленные работы, посвященные применению гибридных систем в кардиологии, результаты которых неоднозначны [6–10].

В настоящем исследовании проанализированы количественные параметры ПТС, используемые в качестве критериев распространенности и тяжести нарушений перфузии миокарда, у пациентов с БС в грудной клетке и Н/МКА, по данным ОФЭКТ/КТ без и после КПИ. Подобно данным ряда исследований [7, 8, 12], средние значения общей площади, распространенности, обратимости стресс-индуцированных дефектов перфузии после КПИ оказались достоверно меньше средних значений показателей, полученных без коррекции.

Количество гипоперфузируемых сегментов после КПИ было также достоверно меньше, чем на изображениях без КПИ. Кроме того, отмечено несовпадение по локализации и глубине дефектов перфузии, регистрируемых, преимущественно, в перегородочной, верхушечной и нижней стенках миокарда ЛЖ, что отмечают и другие исследователи [20].

В отличие от работы Dario Genovesi et al [12], не выявивших достоверного гендерного влияния КПИ, в настоящем исследовании значимые различия получены практически по всем количественным показателям перфузии миокарда у женщин. Это объясняется, как отмечалось выше, особенностями анатомии и большим ослаблением излучения мягкими тканями молочной железы [21]. У мужчин при той же направленности изменений достоверно различались только

средние значения общей площади, распространенности и обратимости стресс-индуцированных дефектов перфузии: SSS, SDS, Stress ext. Total, Stress TPD total.

Достоверная разница для всех оцениваемых количественных показателей до и после КПИ была получена у пациентов с избыточной массой тела, что объясняется не только вкладом жировой ткани в формирование изображения, но и тем, что основной контингент этих пациентов составляли женщины с большими размерами молочных желез.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что, вероятно, для определенной части пациентов со стенокардией и Н/МКА использование ОФЭКТ/КТ с КПИ может быть более предпочтительным, т.к. снижается риск завышения выявленных нарушений перфузии, следовательно, риск получения ложноположительных результатов и гипердиагностики МСБ, тем более что, по данным мировой литературы, основной контингент больных с МСБ представлен женщинами [22]. При обнаружении достоверных критериев проходящей ишемии миокарда после КПИ повышается специфичность и точность постановки диагноза, следовательно, и определения тактики лечения.

Но, помимо этого, возникает и другой вопрос: не приведет ли использование КПИ к недооценке выявленных нарушений микроциркуляции, и не повлияет ли оно на тактику ведения и лечения таких пациентов, для которых характерно наличие слабо- и умеренно выраженных нарушений перфузии миокарда, и, следовательно, на увеличение риска сердечно-сосудистых событий? Также не стоит забывать и о возрастающей лучевой нагрузке на пациента при совмещенном исследовании. Аналогичный вопрос о целесообразности проведения ОФЭКТ/КТ всем пациентам без исключения ставят и другие исследователи [10]. Очевидно, что этот вопрос требует дальнейших исследований.

Выводы

1. У пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и Н/МКА, по данным ОФЭКТ/КТ в настоящем исследовании, средние значения общей площади (Stress ext. Total), распространенности (Stress TPD total), обратимости (TPDi) стресс-индуцированных дефектов перфузии после КПИ достоверно меньше средних значений показателей, полученных без коррекции.
2. У женщин с болевым синдромом в грудной клетке и Н/МКА оцениваемые количественные показатели

ПТС достоверно меньше после КПИ. У мужчин статистически значимые различия параметров ПТС без и после КПИ получены для совокупного показателя нагрузки (SSS), общей площади (Stress ext. Total), распространенности (Stress TPD total) и обратимости стресс-индуцированных (SDS) дефектов перфузии.

3. У пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и Н/МКА с ИМТ > 25 количественные показатели ПТС после КПИ достоверно меньше, чем без КПИ, в отличие от больных с ИМТ < 25, где статистические различия получены лишь для общей площади (Stress ext. Total), распространенности (Stress TPD total) и обратимости (TPDi) стресс-индуцированных дефектов перфузии.

4. Применение ОФЭКТ/КТ с КПИ, вероятно, информативно у определенной части пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и Н/МКА (женщины, пациенты с высоким ИМТ), поскольку позволит уменьшить риск ложноположительных результатов и избежать гипердиагностики МСБ.

Список нестандартных сокращений:

БС – болевой синдром,
 ВЭМ-проба – велоэргометрическая проба,
 ИМТ – индекс массы тела,
 КПИ – коррекция поглощения излучения,
 ЛЖ – левый желудочек миокарда
 МСБ – микрососудистая болезнь,
 Н/МКА – измененные/малоизмененные коронарные артерии,
 ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией,
 ПТС – перфузионная томосцинтиграмма,
 РФП – радиофармпрепарат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sciagra R., Leoncini M. Gated single-photon emission computed tomography. The present-day «one-stop-shop» for cardiac imaging // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005. Vol. 49. № 1. P. 19–29.
2. Beyer T., Townsend D.W., Blodgett T.M. Dualmodality PET/CT tomography for clinical oncology // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 46. № 1. P. 24–34.
3. Friedman T.D., Greene A.C., Iskandrian A.S. et al. Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy in women: correlation with coronary arteriography // *Amer. J. Cardiol.* 1982. Vol. 49. P. 1632–1637.
4. Gaemperli O., Schepis T., Kalff V., Namdar M. et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2007. Vol. 34. № 7. P. 1097–1106.
5. Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005. Vol. 32. № 5. P. 521–524.
6. Gaemperli O., Saraste A., Knuuti J. Cardiac hybrid imagine // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012. Vol. 13. № 1. P. 51–60.
7. Hendel R., Corbett J., Cullom S. et al. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT

imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine // *J. Nucl. Cardiol.* 2002. Vol. 9. № 1. P. 135–143.

8. Dvorak R.A., Brown R.K., Corbett J.R. Interpretation of SPECT/CT myocardial perfusion images: common artifacts and quality control techniques // *Radiographics*. 2011. Vol. 31. № 7. P. 2041–2057.
9. Solomyany V., Sergienko V. Quantitative evaluation with attenuation correction improves specificity of myocardial perfusion SPECT in the assessment of functionally significant intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with fractional flow reserve 23 measurements // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 40. № 2. Supplement. P. 546–550.
10. Apostolopoulos D. J., Savvopoulos C. What is the benefit of CT-based attenuation correction in myocardial perfusion SPET? // *Hell. J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 89–92.
11. Prasad M., Slomka P.J., Fish M. et al. Improved quantification and normal limits for myocardial perfusion stress-rest change // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 204–209.
12. Genovesi D., Giorgetti A. Impact of attenuation correction and gated acquisition in SPECT myocardial perfusion imaging: Results of the multicentre SPAG (SPECT Attenuation Correction vs Gated) study // *Eur. J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 38. № 10. P. 1890–1898.
13. Shawgi M., Tonge C. et al. Attenuation correction of myocardial perfusion SPET in patients of normal body mass index // *Hell. J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 15. № 3. P. 2015–2019.
14. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н. и соавт. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией // *Кардиология*. 2014. № 7. С. 4–8.
15. Хачирова Э.А., Самойленко Л.Е., Шевченко О.П., Карпова И.Е. Оценка перфузии миокарда у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и ангиографически неизменными коронарными артериями, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2016. Т. 15. № 1. С. 58–63.
16. Massoud T., Gambhir S. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light // *Genes. Dev.* 2003. Vol. 17. № 5. P. 545–580.
17. Goodgold H.M., Render J.G., Samuels L.D. et al. Improved interpretation of exercise Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy in women: characterization of breast attenuation artifacts // *Radiology*. 1987. Vol. 165. P. 361–366.
18. Desmaris R., Kaul, S., Watson D. et al. Do false positive thallium-201 scans lead to unnecessary catheterization? Outcome of patients with perfusion defects on quantitative planar thallium scintigraphy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 21. P. 1058–1063.
19. Holly T.A., Parker M.A., Hendel R.C. The prevalence of non-uniform soft tissue attenuation in myocardial SPECT perfusion imaging and the impact of gated SPECT // *J. Nucl. Cardiol.* 1997. Vol. 4. S103 (abstract).
20. Namdar M., Hany T.F., Koepfli P. et al. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: a feasibility study // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46. P. 930–935.
21. Corbett J. R., Ficaro E.P. Clinical review of attenuation-corrected cardiac SPECT // *J. Nucl. Cardiol.* 1999. Vol. 6. P. 54–68.
22. Nelson M.D., Szczepaniak L.S., Wei J. et al. Diastolic dysfunction in women with signs and symptoms of ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease a hypothesis-generating study // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014. Vol. 7. P. 510–516.

DOI 10.12737/article_5a2541849d5335.59531206

Effect of Correction of Gamma-Radiation Absorption in the Study of Myocardial Perfusion by SPECT/CT**E.A. Khachirova¹, L.E. Samoylenko², O.P. Shevchenko¹**

1. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: elchik09@mail.ru
2. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

E.A. Khachirova – assistant; L.E. Samoylenko – Dr. Sc. Med., Prof., O.P. Shevchenko – Dr. Sc. Med., Prof., Head the Department, Member of the European Society of Cardiology

Abstract

Purpose: Assessment of the impact of absorption correction (AC) on quantitative parameters of myocardial perfusion and determination of the extent of stress-induced myocardial microcirculation disorders on SPECT/CT in patients with chest pain and unchanged coronary arteries.

Material and methods: the study included 35 patients, each of whom was carried a selective coronary angiography and rest/stress SPECT/CT of the myocardium with ^{99m}Tc -MIBI with- and without AC.

Results: In all patients with stress-induced myocardial ischemia was detected both without and with AC images. However, quantitative parameters of myocardial perfusion were lower after the AC: SSS 6.9 ± 1.2 vs. 7.7 ± 1.1 ; SDS 4.0 ± 0.8 vs. 4.9 ± 0.6 ; Stress ext. Total 11.2 ± 1.8 vs. 13.0 ± 1.9 ; Stress TPD total 9.3 ± 1.2 vs. 10.9 ± 1.2 ; TPDi 4.1 ± 1.0 vs. 5.9 ± 0.9 (for all $p < 0.05$). For SRS, Rest ext. Total, and Rest TPD total difference was not significant. The number of hypoperfused segments, according to the segmental analysis, was less after AC and was 126 vs. 153 at rest, 242 vs. 177 under stress. In women, significant difference was obtained for all parameters, for men – only for the SSS, SDS, Stress ext. Total, Stress TPD total. In patients with BMI ≥ 25 significant difference for all parameters was obtained. However, patients with the normal BMI (18,5–24,9; WHO, 2004) significant difference was obtained only for Stress ext. Total, Stress TPD total.

Conclusion The use of SPECT/CT with AC allow to detect microcirculatory violations of perfusion and myocardial reserve perfusion in patients with pain in the chest with the unchanged AC, as evidenced by indicators of the average values of quantitative parameters of perfusion scintigram. The most significant impact on the quantitative perfusion parameters was observed in women with well-developed breasts and obese patients. The findings give reason to assume the use of AC to avoid reevaluation incidence and severity of stress-induced myocardial perfusion disturbances.

Key words: SPECT/CT, gamma-ray emission, absorption correction, microvascular angina, myocardial perfusion

REFERENCES

14. Karpova I.E., Samoylenko L.E., Soboleva G.N. et al. *Primeneniye odnofotonnoy emissionnoy kompyuternoy tomografii s ^{99m}Tc-MIBI v sochetanii s farmakologicheskoy proboy s adenzinotriposfatom natriya v diagnostike ishemii miokarda u bolnykh s mikrovaskulyarnoy stenokardiyey // Kardiologiya. 2014. № 7. P. 4–8.*
15. Khachirova E.A., Samoylenko L.E., Shevchenko O.P., Karpova I.E. *Otsenka perfuzii miokarda u patsiyentov s bolevym sindromom v grudnoy kletke i angiograficheski neizmenennymi koronarnymi arteriyami. po dannym odnofotonnoy emissionnoy kompyuternoy tomografii. sovmeshchennoy s rentgenovskoy kompyuternoy tomografiyey // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika . 2016. Vol. 15. № 1. P. 58–63.*

DOI 10.12737/article_5a2542f7216cb3.01677610

А.А. Ларенков^{1,2}, Г.Е. Кодина¹**РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ⁶⁸Ga-PSMA-ИНГИБИТОРАМИ И ИХ ФАРМРАЗРАБОТКА**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: anton.larenkov@gmail.com
2. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

А.А. Ларенков – к.х.н., зав. лаб. технологии и методов контроля радиофармпрепаратов;
Г.Е. Кодина – к.х.н., зав. отделом радиационных технологий медицинского назначения

Реферат

Данный обзор посвящен обобщению основных и наиболее актуальных данных по разработке и клиническому применению радиофармпрепаратов (РФП) на основе PSMA-ингибиторов, меченных ⁶⁸Ga, для диагностики рака предстательной железы (РПЖ).

Генераторный способ получения ⁶⁸Ga, обеспечивающий широкую доступность этого радионуклида для медицинских организаций, обуславливает неспадающий интерес к РФП с этим радионуклидом. Разработка РФП на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена стала второй волной мирового ажиотажа по отношению к РФП с ⁶⁸Ga, после меченых аналогов октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей.

РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Рассмотрено место РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения, а также значение радионуклидной диагностики в клиническом стадировании заболевания и стратегии терапии. Представлены данные о структуре и свойствах простат-специфического мембранного антигена (PSMA), его роли в организме и экспрессии в очагах патологических процессов. Рассмотрены известные ингибиторы PSMA и зависимость их свойств от структуры.

Основная часть обзора посвящена ключевым результатам фармацевтической разработки РФП на основе PSMA-ингибиторов, меченных ⁶⁸Ga. Рассмотрены результаты влияния составляющих фрагментов (лиганда, линкера и хелатора) конечной молекулы на фармакокинетику препарата. Представлены также данные по клинической эффективности ПЭТ с ⁶⁸Ga-PSMA в диагностике РПЖ, по доступности ⁶⁸Ga-РФП в России сегодня, а также ссылки на нормативную документацию, регламентирующую использование таких РФП.

В заключении представлено краткое обобщение литературных данных и выводы о наиболее перспективных на сегодняшний день препаратах в области диагностики и терапии РПЖ и дальнейшие перспективы.

Ключевые слова: ПЭТ, ⁶⁸Ga, радиофармапрепараты, PSMA, рак простаты

Поступила: 21.06.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

Преимущества методов ядерной медицины обусловили её устойчивое развитие на протяжении нескольких последних десятилетий и превращение в неотъемлемую часть клинической практики в развитых странах. Активное внедрение метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в медицинских учреждениях вместе с постоянно разрабатываемыми новыми радиофармацевтическими препаратами (РФП) позволило поднять на новый уровень диагностические и терапевтические возможности для ряда самых разнообразных социально значимых заболеваний. Общепризнано, что с начала широкого применения ПЭТ в онкологии прогноз выживаемости пациентов увеличился по меньшей мере в два раза.

Среди РФП, применяемых для ПЭТ сегодня, лидирующее место по числу проводимых процедур занимают соединения, меченные ¹⁸F и ¹¹C. И если ¹⁸F ($T_{1/2} = 1,8$ ч) ещё возможно производить на циклотроне централизованно и поставлять в медицинские учреждения (как сами РФП, так и облучённую воду) по принципу радиофармацевтической аптеки, то для синтеза соединений с ¹¹C ($T_{1/2} = 20,3$ мин) необходимо наличие циклотронно-радиохимического комплекса непосредственно в медицинском учреждении. Данный факт является одной из причин неспадающего интереса к РФП на основе ⁶⁸Ga ($T_{1/2} = 67,8$ мин, $\beta^+ - 90\%$), который может быть получен на месте с использованием радионуклидного генератора ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. Сам генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga является коммерчески доступным – ряд компаний по всему миру осуществляет его серийный вы-

пуск. В Российской Федерации данный генератор выпускает ЗАО «Циклотрон» (Обнинск) [1, 2], и именно выпуск данного генератора дал старт активной разработке РФП с ⁶⁸Ga по всему миру.

Первая волна мирового интереса среди РФП, меченных ⁶⁸Ga, связана с разработкой и внедрением в клиническую практику производных октреотида (⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE и т.п.) для диагностики, а в последствии и радионуклидной терапии (РНТ); (¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y- DOTA-TOC/-TATE) нейроэндокринных опухолей (НЭО) [3, 4]. Впоследствии велись активные разработки ⁶⁸Ga-РФП на основе агонистов и антагонистов различных рецепторов, в том числе RGD-пептидов (для визуализации процессов ангиогенеза по плотности интегринавых рецепторов), и многих других «векторных» молекул [5, 6].

С 2010 г. началась вторая волна мирового интереса к ⁶⁸Ga-РФП, связанная с разработкой меченных ⁶⁸Ga низкомолекулярных ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (PSMA, ПСМА) для диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Актуальность данных исследований сложно переоценить, если учесть тот факт, что РПЖ во многих странах мира стоит на первых местах в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. Примечательным является крайне быстрая разработка и внедрение ⁶⁸Ga-PSMA препаратов в клинические исследования в ряде развитых стран. Если на Первом мировом конгрессе по ⁶⁸Ga и пептидной рецепторной радионуклидной терапии, прошедшем в 2011 г. [7], не было ни одного доклада, посвященного разработке и применению ⁶⁸Ga-PSMA, то уже на Четвёртом кон-

грессе (2016 г.) данной теме была посвящена отдельная секция, длившаяся целый день, а число сообщений по диагностике и терапии РПЖ с PSMA-ингибиторами фактически превзошло таковое для диагностики и терапии НЭО с производными октреотида [8].

То есть, несмотря на то, что применение низкомолекулярных ингибиторов простат-специфического мембранного антигена является относительно новой областью применения РФП с ^{68}Ga , всё больше научных и медицинских центров по всему миру подключаются к этим исследованиям, а количество опубликованных работ растёт в геометрической прогрессии. На сегодняшний день опубликовано большое количество монографий и обзоров, освещающих данную тему с самых разных сторон [9–12]. Более того, разработка и применение ингибиторов PSMA для молекулярной визуализации и радионуклидной терапии злокачественных новообразований, при всей неоспоримой значимости, стала мировым трендом, породившим невероятный ажиотаж вокруг данной темы. Количество как оригинальных исследований, так и обзорных статей (зачастую, дублирующих одну и ту же информацию) сегодня настолько велико, что истинное состояние дел маскируется, а анализ опубликованных данных представляет собой отдельную и весьма непростую задачу.

Среди опубликованных работ отдельно стоит выделить монографию, охватывающую статистические, анатомические, диагностические и терапевтические аспекты РПЖ [13]. Данное издание будет интересно в первую очередь клиницистам, вовлечённым в ведение пациентов с РПЖ. Также внимания заслуживает работа [14], освещающая историю и текущее положение дел в области разработки PSMA-лигандов на основе радиоизотопов некоторых металлов (как диагностических, так и терапевтических). Данная работа будет интересна специалистам, непосредственно участвующих в процессе фармацевтической разработки РФП для диагностики и терапии РПЖ. Кроме того, стоит также отметить публикацию [15], представляющую собой совместные рекомендации Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) по применению ^{68}Ga -PSMA-ПЭТ для диагностики РПЖ. В данной работе можно найти все необходимые для клиники данные по проведению ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA (включая выбор пациента, подготовку пациента, вводимую активность и правила выполнения исследования).

Целью данного обзора является обобщение основных и наиболее актуальных, по мнению авторов, на текущий момент данных по разработке и клиническому применению РФП на основе PSMA-ингибиторов, меченных ^{68}Ga . Авторы надеются, что представленный материал будет интересен и полезен как специалистам по фармацевтической разработке новых РФП, так и врачам-радиологам, использующим или планирующим использовать РФП с ^{68}Ga .

Рак предстательной железы

Злокачественные опухоли предстательной железы (далее – рак предстательной железы, РПЖ) – являются одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Хотя данные опухоли, главным образом, аденокарциномы, характеризуются длительным латентным периодом и медленным ростом, большое количество мужчин по всему миру имеет подтверждённый РПЖ с высокой степенью злокачественности и, соответственно, с плохим прогнозом. В европейских странах РПЖ является вторым наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин и находится на пятом месте среди причин летальных исходов, связанных с онкологией. В США РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин [16].

В России, по данным за 2015 г., РПЖ находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости мужского населения (14,4 %). Абсолютное число впервые установленных диагнозов РПЖ составило 38812, а годовой прирост показателя заболеваемости составил 7,76 % [17]. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами и смертность от РПЖ в России остаются высокими [18]. Данные многочисленных исследований продемонстрировали зависимость заболеваемости РПЖ от возраста и показали, что РПЖ редко встречается у мужчин младше 50 лет. Постепенное нарастание выявляемости отмечается с возрастом и достигает максимума к 80 годам. В возрастной группе старше 75 лет частота заболеваемости РПЖ по сравнению с мужчинами 50–54 лет выше в 20–80 раз. Очаги РПЖ при микроскопии находят у 30 % мужчин в возрасте 50–60 лет и у 70 % к 70–80 годам. Ожидается, что в 2030 г. доля мужчин старше 65 лет составит 19,6 % мужского населения по сравнению с 12,4 % в 2000 г., что, безусловно, приведет к значительному увеличению числа лиц с РПЖ, диагностированным на разных стадиях [19].

Вместе с тем, многочисленные аутопсийные исследования у мужчин в возрасте 30–40 лет примерно в 20 % случаев показали наличие микроскопических очагов латентного рака в простате. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, то клинически заболевание не проявляется [20]. В результате активного внедрения в повседневную урологическую практику метода определения в сыворотке крови уровня ПСА и новых методов диагностики РПЖ отмечается тенденция к улучшению результатов диагностики и лечения. В свою очередь, средний возраст больных с впервые установленным диагнозом значительно снизился, что повлекло за собой увеличение процента выявления РПЖ на ранних стадиях (T_{1-2}). Ранняя диагностика РПЖ позволяет провести пациенту радикальное лечение на начальных стадиях развития заболевания.

Тем не менее, несмотря на все успехи в диагностике и лечении РПЖ, существует ещё много проблем, которые предстоит решить в ближайшем будущем

[20]. Если на сегодняшний день в случаях диагностированного на ранних стадиях РПЖ пятилетний уровень выживаемости составляет практически 100 %, то в случаях диссеминированного процесса этот показатель драматически падает. Таким образом, раннее обнаружение метастатических очагов РПЖ вносит большой вклад в клиническое стадирование заболевания и стратегию терапии данных пациентов [21].

Простат-специфический мембранный антиген и его ингибиторы

Общие характеристики

PSMA с молекулярной массой 100 кДа состоит из 750 аминокислот и является интегральным мембранным цинксодержащим металлоферментом, относящимся к гликопротеинам типа II. Он имеет уникальную структуру (природный димер), содержащую три отдельные части: внеклеточную область из 707 аминокислот, часть клеточной мембраны из 24 аминокислот и цитоплазматический «хвост», который содержит 19 аминокислот (рис. 1).

Точная функция PSMA до сих пор изучается. Считается, что он играет важную роль в клеточной передаче сигналов и поглощении питательных веществ [23]. Сегодня известно, что PSMA является ключевым «игроком» в канцерогенезе предстательной железы и прогрессировании заболевания, глутаматергической нейротрансмиссии и абсорбции фолата [24]. Разнообразные функции и распространённость этого белка по тканям приводят к различным его обозначениям. Название, которое также часто используется для этого фермента, – глутаматкарбоксипептидаза II или GСPII. Кроме того, в центральной нервной системе он метаболизирует нейротрансмиттер N-ацетиласпартил-глутамат (NAAG) и называется NAALADase (NAAG-пептидаза). Увеличение количества данного фермента ведет к увеличению концентрации глутамата в межклеточном пространстве. Таким образом, NAALADase участвует в развитии неврологических заболеваний и расстройств, связанных с повреждением нейронов при высоких концентрациях глутамата [25]. В проксимальном отделе тонкой кишки он удаляет связанный γ -глутамат из фолата, и здесь его название – фолатгидролаза (FOLH1) [14].

Высокая плотность PSMA (помимо астроцитов ЦНС) обнаруживается на поверхности большинства клеток предстательной железы, клетках слюнных и слёзных желёз, а также почек и тонкой кишки. Почти все аденокарциномы предстательной железы демонстрируют сверхэкспрессию PSMA в большинстве первичных и метастатических очагов (плотность PSMA возрастает практически в 1 тыс. раз по сравнению со здоровой тканью) [14, 26]. Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия PSMA возрастает в случае низкодифференцированного, метастатического или гормонально рефрактерного заболевания [27], а уровень его экспрессии является значительным прогностическим фактором исхода болезни [28, 29]. Плотность PSMA обратно пропорциональна уровню

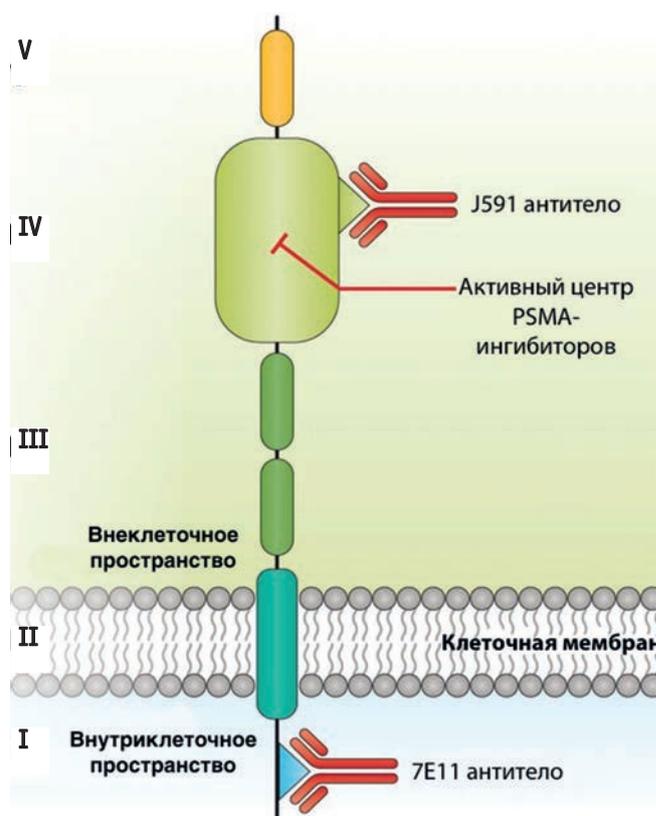


Рис. 1. Структура простат-специфического мембранного антигена (PSMA), его сайтов связывания с лигандами-ингибиторами и наиболее часто используемыми антителами.

I. Короткий внутриклеточный домен, содержащий сайт связывания, на который нацелены антитела 7E11.
II. Гидрофобная трансмембранная область. Внеклеточная часть PSMA состоит из домена III, который содержит две области с неизвестной на сегодняшний день функцией и богатые пролином и глицином участки в качестве линкеров, и домена IV, представляющего собой большой каталитический домен, который содержит сайт связывания для антител J591, а также сайт распознавания активного субстрата, который подвергается таргетированию с помощью ингибиторов PSMA. Домен V – конечный домен спиральной димеризации, функция которого пока неизвестна [22]

андрогенов, и чрезмерная экспрессия, таким образом, чаще всего проявляется при андроген-независимом РПЖ [30]. Кроме того, PSMA экспрессируется и на сосудистой эпителии рака других типов (вовлечение в процесс неоваскуляризации при росте опухолей) – глиобластома, колоректальный рак и рак желудка, а также метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, рак молочной железы т.д. [31–33]. PSMA человека имеет структурное сходство с другим трансмембранным гликопротеином типа II, рецептором трансферрина, который состоит из 760 аминокислот с молекулярной массой 190 кДа (сходство внеклеточных доменов PSMA и трансферрина составляет ~ 54 %).

И PSMA, и рецепторы трансферрина интернализуются при связывании лиганда через клатрин-зависимый эндоцитоз [34]. Этот факт, совместно с описанными характеристическими особенностями, делает PSMA крайне привлекательной мишенью для молекулярной визуализации и терапии (главным образом, направленной радионуклидной терапии) [35]. NAAG-пептидазная активность PSMA была широко исследована

дована для разработки различных лигандов, средство которых к PSMA может быть использовано для диагностики и/или терапии РПЖ и других заболеваний (в том числе, неврологических, как уже было отмечено ранее [25, 36]).

Субстрат NAAG связывается с внеклеточным доменом PSMA с последующим гидролизом NAAG до глутамата и N-ацетил-аспартата. Исследования структуры фермента показали наличие глубокого тоннеля с длиной ~ 2 нм, который соединяет внеклеточную поверхность PSMA с активным центром фермента, так называемым NAAG-связывающим карманом. Именно этот карман и является связующим сайтом для разрабатываемых лигандов-ингибиторов PSMA [37]. Условно, фармакофор данного сайта PSMA можно разделить на три основные части: (I) три карбоксильные группы; (II) карбонильный кислород как часть комплексообразования цинка и (III) близлежащие ароматические остатки [37].

В рамках активных исследований мирового научного сообщества по разработке новых лигандов, специфичных к PSMA, сообщалось о различных меченных радионуклидами соединениях, причем некоторые из них показали большие перспективы не только на стадии доклиники, но и в клинических исследованиях. Двойственная природа PSMA, действующая не только как рецепторный белок, но и как фермент, открыла путь для установления нескольких подходов для его «таргетирования»: во-первых, на основе макромолекулярной белковой структуры PSMA были разработаны специфические моноклональные антитела (МКАТ) [38] и более мелкие молекулы – аптамеры; во-вторых, ферментативная активность PSMA послужила основой для разработки различных низкомолекулярных ингибиторов PSMA с потенциалом, который можно использовать в молекулярной визуализации [9, 11].

Антитела и аптамеры к PSMA

Первоначально по реакции антиген–антитело для PSMA были использованы антитела 7E11-C5 (капромаб), модифицированные хелатирующим агентом DTPA (диэтилтриаминапентауксусная кислота) и меченные ^{111}In – ^{111}In -7E11-C5 (ProstaScint®, Cytogen Corporation, США) [39]. ProstaScint® связывается с внутриклеточным сайтом PSMA, который доступен для связывания лишь в опухолях на стадии некроза – см. рис.1. Вместе с низкой специфичностью это стало причиной ограниченного внедрения данного препарата в клиническую практику, хотя ProstaScint® является пока ещё единственным PSMA-специфичным РФП, одобренным FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США).

Впоследствии разработки были направлены на получение меченых антител, специфичных к внеклеточному домену PSMA. Было создано несколько моноклональных антител, таких как гуманизированное моноклональное антитело J591 и три мышинных моноклональных антитела, названных 3/A12, 3/E7 и 3/F11. Эти антитела проявляют высокое и специфичное свя-

зывание PSMA. J591 представляет собой первое моноклональное антитело (гуманизированное), нацеленное на внеклеточный домен PSMA (рис. 1) и, в отличие от 7E11-C5, J591 может распознавать PSMA, который присутствует на поверхности почти всех клеток РПЖ и циркулирующих опухолевых клеток. Пригодность J591 была оценена для ОФЭКТ/ПЭТ-визуализации, а также для радиоиммунотерапии посредством конъюгирования с различными хелатирующими агентами (включая DOTA и DFO) и мечения различными радионуклидами, в том числе $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{177}Lu , ^{90}Y [14]. При прямом сравнении в клинических исследованиях ^{111}In -7E11 и ^{111}In -J591 оказалось, что клиренс ^{111}In -J591 из кровяного русла был более быстрым, чем у ^{111}In -7E11. Кроме того, в клинических испытаниях ^{111}In -J591 лучше, чем ProstaScint®, позволял выявлять большинство метастазов в мягких тканях и скелете.

Детальное рассмотрение РФП на основе МКАТ выходит за рамки данной работы (особенно с учётом того, что их длительный период нахождения в кровяном русле не совместим с периодом полураспада ^{68}Ga). Более подробную информацию по PSMA-специфичным антителам можно найти в работах [14, 40, 41]. По нашему мнению, в области применения PSMA-специфичных антител для ПЭТ-визуализации РПЖ, наиболее интересными и перспективными являются работы с использованием J591 и аналогичных (IAB2M), меченных ^{89}Zr [42–44].

В целом же, основная проблема МКАТ – длительное нахождение в кровяном русле – до сих пор является главным лимитирующим фактором их широкого внедрения в клиническую практику. Неспецифическое накопление в нормальных тканях может привести к радиотоксичности для нескольких жизненно важных органов, таких как печень, почки и селезенка. Эти препятствия можно преодолеть, создавая более мелкие молекулы (нанотела), которые показывают быстрый клиренс крови и сохраняют специфичность к клеткам-мишеням. Разработка генетически модифицированных иммуноактивных «конструкций», должным образом модифицированных для использования в качестве РФП, может рассматриваться как альтернативный подход для визуализации онкологических заболеваний, в том числе РПЖ.

Применение аптамеров (малых синтетических молекул – одноцепочечных олигонуклеотидов или пептидов – массой 8–15 кДа) также выглядит весьма перспективным направлением в области разработки высокоспецифичных РФП. Аптамеры, при их высокой специфичности к молекулярным мишеням и прочности связывания, могут быть должным образом модифицированы для инкорпорирования радионуклидов посредством хелатирующих агентов, а также для получения оптимальной фармакокинетики применительно к радионуклидной диагностике и терапии, в частности, РПЖ [45]. Интересны работы по синтезу аптамеров, меченных ^{64}Cu [46], тем не менее, данный класс соединений находится в стадии разработки, и до сих пор в литературе не представлены данные по их поведению и биораспределению *in vivo* [10, 14].

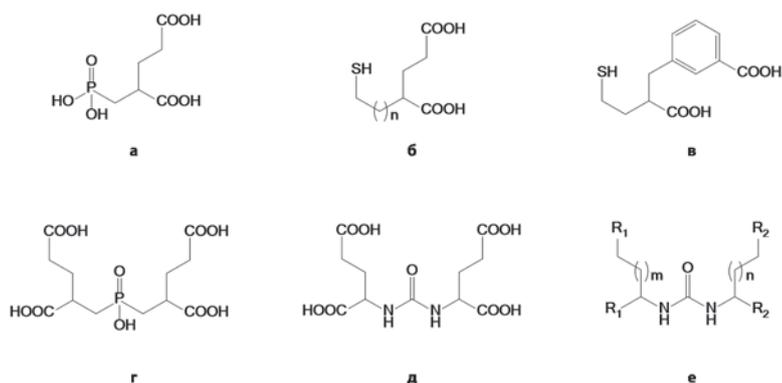


Рис. 2. Структурные формулы основных низкомолекулярных ингибиторов PSMA

Низкомолекулярные ингибиторы PSMA

К данному классу соединений и относятся РФП, породившие вторую волну (после производных октреотида в диагностике НЭО) мирового ажиотажа вокруг ПЭТ-визуализации с ^{68}Ga . С тех пор, как в 1996 г. было впервые сообщено о том, что 2-PMPA (2-(фосфометил)пентандиовая кислота; см. рис. 2а) является мощным ингибитором PSMA [47], было приложено множество усилий по созданию родственных молекул с ингибирующим действием в отношении PSMA. Основным принципом при разработке данных лигандов было обнаружение и включение в структуру функциональных групп, способных прочно координировать атомы цинка, находящиеся во внеклеточном домене PSMA (фармакофор). На основании идентифицированных в процессе исследования функциональных групп, сегодня низкомолекулярные лиганды-ингибиторы PSMA можно условно разделить на три категории:

1. Лиганды на основе фосфонатов (фосфатов, фосфинатов, фосфоамидатов) – рис. 2г.
2. Тиол-, гидроксамат-, индол-тиол- и сульфонамид-основные лиганды – рис. 2б, 2в.
3. Лиганды на основе конъюгатов карбамида (мочевины) с аминокислотами (далее по тексту – ubPSMAi (от «urea-based PSMA inhibitors»)) – рис. 2д, 2е.

В фармацевтической разработке РФП с использованием радионуклидов металлов активно изучались именно лиганды первой и третьей категорий. Следует сразу оговориться, что детальное рассмотрение лиган-

дов первой и, что очевидно, второй категорий выходит за рамки данного обзора, так как среди них отсутствуют соединения, исследованные в качестве РФП с ^{68}Ga . С более подробной информацией относительно этих категорий лигандов можно ознакомиться в работах [11, 14]

В 2001 г. группой Kozikowski A.P. из университета Джорджтауна были впервые синтезированы ингибиторы PSMA на основе мочевины [48]. Основным стимулом к подобным исследованиям (после успешной разработки фосфинатных лигандов) послужил более простой синтез производных на основе мочевины, облегчающий дальнейший анализ зависимостей структура-свойство (SAR) (рис. 3). Была проведена оценка их ингибирующей GCPII активности в контексте нейропротекторного действия (табл. 1).

Синтезированное соединение (S)-Glu-C(O)-(S)-Glu было крайне активно в плане ингибирования GCPII с IC_{50} – 47 нМ. Примечательно, что (R)-Glu-C(O)-(R)-Glu показывало лишь 67 % ингибирования при 100 мкМ, а (R)-Glu-C(O)-(S)-Glu – 25 % при 1 мкМ. Данный факт наглядно демонстрирует специфичность GCPII (PSMA) к S-вращающим аминокислотам. При оценке нейропротекторной активности, ассоциированной с ингибированием GCPII, (S)-Glu-C(O)-(S)-Glu и (S)-Asp-C(O)-(S)-Glu при концентрации 1 мкМ показали схожее значение (21–31 %), тогда как цистеин-содержащие ингибиторы (t-Bu)Cys-C(O)-(S)-Glu и (R)-Cys-C(O)-(S)-Glu имели значительно более высокие показатели: 69 и 50 % соответственно. В недавней работе [49] подобные исследования были продолжены. Было показано, что

Таблица 1

Ингибирующая GCPII (PSMA) активность ряда лигандов на основе мочевины в сравнении с 2-PMPA

Соединение	IC_{50}
2-PMPA	$5,1 \pm 0,6$ нМ
(S)-Glu-(S)-Glu	0,75 мкМ
(S)-Glu-C(O)-(S)-Glu	$47 \pm 4,5$ нМ
(R)-Glu-C(O)-(R)-Glu	67 % ингибируется при 100 мкМ
(R)-Glu-C(O)-(S)-Glu	25 % ингибируется при 1 мкМ
Gly-C(O)-(S)-Glu	46 % ингибируется при 1 мкМ
(S)-Asp-C(O)-(S)-Glu	$46,1 \pm 1,4$ нМ
(R)-Cys-C(O)-(R)-Cys	неактивен при 1 мкМ
(R)-Cys-C(O)-(S)-Glu	$6,9 \pm 0,4$ нМ

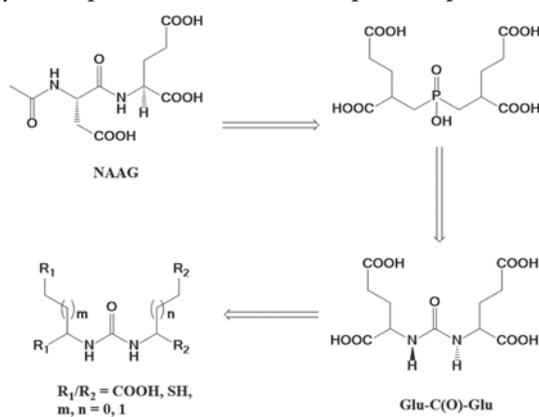


Рис. 3. Принципиальная схема разработки PSMA-ингибиторов на основе мочевины

Таблица 2

Степень ингибирования PSMA для ряда лигандов Glu-Urea-R в зависимости от используемой в составе аминокислоты, %

Ig C, мкМ	Glu-Urea-Lys	Glu-Urea-Orn	Glu-Urea-Asn	Glu-Urea-Gln	2-PMPA
1	85,5	71,5	87,5	87,3	93,6
0,3010	77,4	81,4	83,9	89,2	92,5
-1,7959	0,7	7,4	9,9	24,5	61,8
IC ₅₀ , мкМ	0,381	0,271	0,184	0,054	0,01

ингибирующая PSMA способность лиганда Glu-Urea-R повышается в ряду, где R – лизин (Lys), орнитин (Orn), аспарагин (Asn), глутамин (Gln), при том, что Glu-Urea-Lys является действующим мотивом подавляющего большинства используемых сегодня ⁶⁸Ga-PSMA-РФП (табл. 2).

В 2002 г. группа Pomper M.G. (также при участии Kozikowski A.P.) из Медицинской школы Университета Джона Хопкинса (Балтимор, США) опубликовала результаты синтеза и доклинической оценки (на приматах) первого радиоактивно меченного ингибитора PSMA на основе мочевины – (N-(N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил] карбомил)-S-¹¹C-метил-1-цистеин), ¹¹C-DCMC, также называемый ¹¹C-MeCys-C(O)-Glu (¹¹C-MCG) (опять же, в данной работе основной задачей была визуализация GCPH в ЦНС, а не в тканях простаты) [50].

Тем не менее, дальнейшие исследования в данной области не заставили себя долго ждать, и на сегодняшний день фармацевтическую разработку проходят различные ингибиторы PSMA на основе мочевины с инкорпорированными радионуклидами металлов для ОФЭКТ (^{99m}Tc, ¹¹¹In), ПЭТ (⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ⁴⁴Sc) и РНТ (¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y), часть из которых уже показала свою пригодность не только в доклинических, но и в клинических исследованиях. Помимо этого, активные разработки ведутся в области подобных РФП, меченных ¹¹C, ¹⁸F и радиоизотопами йода (¹²⁵I, ¹²⁴I, ¹³¹I). Однако, как уже было сказано, рассмотрение РФП с другими радионуклидами, кроме ⁶⁸Ga, выходит за рамки данного обзора, поэтому детальной информации по ним здесь приведено не будет.

Для инкорпорирования радиоизотопа металла в достаточно малую молекулу PSMA-ингибитора на основе карбамида необходимо присоединение к ней (молекуле) достаточно «громоздкого» фрагмента – хелатора. В ряде исследований с другими рецептор-специфичными ⁶⁸Ga-РФП (производными октреотида или RGD) уже было наглядно показано влияние природы хелатирующего агента на фармакокинетику РФП в целом [3, 51]. В случае же таких малых лигандов, как ингибиторы PSMA, это влияние проявляется особенно сильно.

Кроме того, как уже было отмечено ранее, туннель глубиной ~ 2 нм соединяет внеклеточную поверхность PSMA с активным центром фермента, что затрудняет проникновение комплекса хелатора с радионуклидом к сайту ферментативного связывания. То есть, ещё одной немаловажной частью является использование линкера при создании конечной молекулы РФП.

Хотя аффинность и авидность лиганда к мишени можно рассматривать как наиболее важный параметр, влияющий на накопление и удержание РФП в опухо-

ли, общая его фармакокинетическая эффективность определяется многими другими факторами, которые, безусловно, необходимо учитывать при разработке потенциальных РФП. В частности, такие параметры, как липофильность, заряд, связывание с белками плазмы и молекулярный вес, также влияют на фармакокинетику препарата.

Вообще, РФП класса PSMA-ингибиторов с радионуклидами металлов очень наглядно демонстрируют зависимость структура–свойство и, соответственно, важность химической природы каждого фрагмента – лиганда, линкера и хелатора – для достижения необходимой фармакокинетики конечной молекулы РФП.

Но будем последовательны. Ни для кого уже не будет удивительным, что когда речь зашла о ubPSMAi, меченых ⁶⁸Ga, то первым выбранным хелатирующим агентом была DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота).

В 2010 г. группа того же Pomper M.G. из Университета Джона Хопкинса опубликовала работу [52], в которой представила синтез и доклиническую оценку первых DOTA-конъюгированных ubPSMAi, меченных ⁶⁸Ga. Два синтезированных соединения – (рис. 4) имели различные линкеры, дабы обеспечить оптимальную липофильность: первое содержало бензил-защищённый лизин [⁶⁸Ga]PSMA-I, второе содержало два фенилаланина [⁶⁸Ga]PSMA-II.

Авторы показали, что оба соединения обладают сопоставимым накоплением в PSMA(+) опухоли, достаточно высоким для эффективной визуализации (через 60 мин – 3,32 ± 0,33 %/г [⁶⁸Ga]PSMA-I и 2,80 ± 1,32 %/г [⁶⁸Ga]PSMA-II. При этом, соединение [⁶⁸Ga]PSMA-II имело более специфичное накопление в PSMA(+) очагах. Оба соединения имели высокое накопление в почках – через 60 мин 64,68 ± 4.10 ([⁶⁸Ga]PSMA-I) и 26,57 ± 10,93 ([⁶⁸Ga]PSMA-II), а также имели низкую интернализацию и быстро элиминировались из опухолевых очагов. По утверждению самих авторов, оба вещества не обладали такой же липофильностью, как разработанные ранее ^{99m}Tc-фосфорамидатные ингибиторы, но, тем не менее, была наглядно продемонстрирована возможность использования DOTA-конъюгированных ubPSMAi, меченных ⁶⁸Ga, для диагностики РПЖ.

При дальнейшей разработке ubPSMAi с ⁶⁸Ga на первое место вышел хелатор HBED (N,N'-бис[2-гидроксibenзил]этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота), содержащий аминфенольную цепь, которая делает его пригодным для комплексообразования с трёхзарядными ионами металлов. В частности, данный хелатор образует термодинамически стабильные комплексы с ⁶⁸Ga³⁺ даже при комнатной температуре [53].

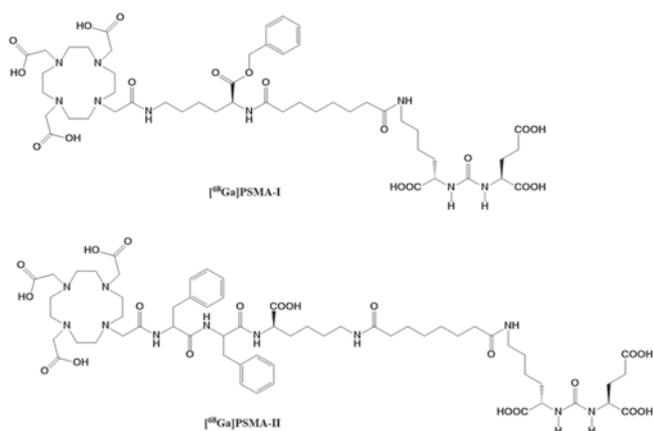


Рис. 4. Структурные формулы первых DOTA-конъюгированных ubPSMAi , меченных ^{68}Ga

Всего через два года после работы [52], группой под руководством профессора Eisenhut M. (Немецкий центр исследований рака) была опубликована работа [54], где авторы представили соединение, являющееся конъюгатом хелатора HBED с лигандом Glu-Urea-Lys и аминокaproновой кислотой (Ahx) в качестве линкера – Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (HBED-CC-PSMA или PSMA-11) (рис. 5), ^{68}Ga PSMA-III. HBED-CC имеет двойное действие: помимо эффективного комплексования ^{68}Ga , он также действует как липофильный фрагмент из-за присутствия в его структуре двух фенольных колец. Поэтому алифатический линкер, такой как аминокaproновая кислота, является адекватным для обеспечения требуемой липофильности и сохранения сродства полученного лиганда к PSMA ($K_i = 12,1 \pm 2,1$ нМ). При концентрации PSMA-11 1,7 мкМ и pH 4,2 (HEPES) выход реакции мечения при комнатной температуре составлял не менее 99 %. Примечательно, что удельная активность полученного конъюгата составляла 500–1000 ГБк/мкмоль – самое высокое на данный момент значение специфической активности для ubPSMAi , меченных ^{68}Ga . Для сравнения авторами был также синтезирован конъюгат DOTA с Glu-Urea-Lys и аминокaproновой кислотой в качестве линкера (рис. 5), ^{68}Ga PSMA-IV.

Исследования биораспределения показали значительно более высокое накопление PSMA-11 в PSMA(+) опухоли (при низком накоплении в печени), по сравнению с DOTA-производным: через 1 ч после введения накопление в опухоли по данным прямой радиометрии и микроПЭТ составили соответственно 7,7 и 3,5 %/г для ^{68}Ga PSMA-III; 3 и ~1 %/г для ^{68}Ga PSMA-IV. Одновременно с этим ^{68}Ga PSMA-III показало высокое накопление в почках и селезенке, тогда как для соединения ^{68}Ga PSMA-IV эти значения были крайне малы. Очевидно, что более высокая липофильность соединения ^{68}Ga PSMA-III обеспечила его более высокое накопление в опухоли по сравнению с соответствующим DOTA-производным. Однако, как было показано авторами, липофильность соединения (б) выше, чем у ^{68}Ga PSMA-III, а накопление в опухоли практически в два раза меньше, что говорит о большей важности «правильного» положения ароматических фрагментов

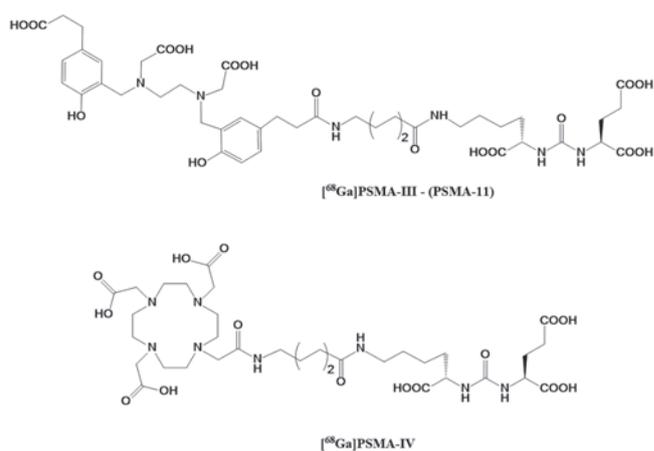


Рис. 5. Структурные формулы PSMA-11 и его DOTA-конъюгированного аналога

относительно лиганда, чем о липофильности линкера в целом. Также авторы продемонстрировали разницу в биораспределении энантиомеров (D- и L-форма) соединения ^{68}Ga PSMA-III, которые могут быть получены в процессе синтеза: D-форма соединения быстро экскретировалась почками в мочевой пузырь, в то время как его L-форма не претерпевала элиминации, то есть сродство D-формы к PSMA примерно в 1000 раз меньше, чем L-формы.

Уже через год были опубликованы исследования биораспределения ^{68}Ga -PSMA-11 у людей с РПЖ и без патологии [55]. Была доказана эффективность ^{68}Ga -PSMA-11/ПЭТ для эффективной визуализации как первичных опухолевых очагов, так и метастазов (и единичных, находящихся в лимфоузлах, и множественных, включая скелет) см. рис. 6.

В работе [56] группа исследователей, представивших миру PSMA-11, попыталась снизить накопление РФП в критических органах введением в структуру соединения фрагмента HENENE (His-Glu-His-Glu-His-Glu), стимулирующего экскрецию, и ранее успешно применённого для улучшения биораспределения меченых аффибоды [57]. Представленное соединение Glu-Urea-Lys(Ahx)-HBED-CC-(HE)₃ (рис. 7), ^{68}Ga PSMA-V – имело накопление в почках в 2,8 раза ниже, чем немодифицированное соединение ^{68}Ga PSMA-III.

Практически такое же снижение накопления было отмечено в печени, а накопление в опухолевом очаге существенно не изменилось. Существенно снизилась (в 3 раза) аффинность модифицированной молекулы к PSMA, однако специфическое клеточное накопление и уровень интернализации оказались немного выше, чем у PSMA-11. Хотя продолжения данных исследований, к сожалению, не последовало, они наглядно показали эффективность модифицирующих фрагментов для улучшения фармакокинетики разрабатываемого РФП.

Та же группа исследователей показала эффективность димеризации лиганда в молекуле Glu-Urea-Lys(Ahx)-HBED-CC [58], что явилось прямой аналогией с ди- и тримеризацией в других рецепторспецифичных ^{68}Ga -РФП – БХА-конъюгированных RGD-пептидах (например, [59]). Димер [Glu-Urea-Lys(Ahx)]₂-HBED-



Рис. 6. ПЭТ-изображение всего тела пациента с метастатическим РПЖ через 60 мин после введения ⁶⁸Ga-PSMA-11 [55]

СС (PSMA-10) (рис. 8), [⁶⁸Ga]PSMA-VI – при таком же накоплении в почках, как и мономер, показал большее накопление в PSMA(+) опухоли (в 1,7 раза больше по сравнению с мономером), отсутствие неспецифического накопления в печени и быстрый клиренс из кровяного русла (отношение опухоль/кровь для димера составило 26,5 против 9,2 для мономера). Несмотря на превосходящую фармакокинетику PSMA-10, клинических исследований с ним пока не представлено, но, скорее всего, это уже лишь вопрос времени.

В аспекте мультимеризации лиганда также представляется весьма интересной работа [60], в которой представлена молекула-тример ubPSMAi на основе хелатирующего агента TRAP (1,4,7-триаза-1,4,7-трис(метил(2-карбоксивил)фосфино)кис-

лота)). При всех своих достоинствах соединение PSMA-11 (как и PSMA-10) имеет одно ограничение: хелатирующий агент HBED при своей высокой селективности к ⁶⁸Ga не способен образовывать комплексы с такими радионуклидами, как ¹⁷⁷Lu и ⁹⁰Y, что не позволяет использовать его в радионуклидной терапии. Естественно, что из этих соображений разработка ubPSMAi конъюгированных с другими хелаторами (в первую очередь DOTA) активно продолжилась.

В 2015 г. был представлен DOTA-конъюгированный ubPSMAi Glu-NH-C(O)-NH-Lys-2-нафтил-L-Ala-циклогексан-DOTA (DKFZ-PSMA-617 или просто PSMA-617) [61] (рис. 9).

Была продемонстрирована возможность эффективного инкорпорирования как диагностического ⁶⁸Ga, так и терапевтического ¹⁷⁷Lu. Высокая функциональная пригодность соединения для диагностики РПЖ была установлена как в доклинических, так и в клинических исследованиях. В частности, на группе пациентов с подтвержденным РПЖ была продемонстрирована эффективная визуализация первичных очагов и множественных метастазов в лимфатических узлах (рис. 10). Выбранный авторами линкер 2-нафтил-L-Ala-циклогексан обеспечил соединению не только необходимую липофильность, но и нужные стерические эффекты положения ароматических колец, как уже было отмечено ранее.

Немного позднее, в работе [62], авторы подтвердили оптимальный выбор линкера сравнив его с 17 другими в молекулярной конструкции Glu-Urea-

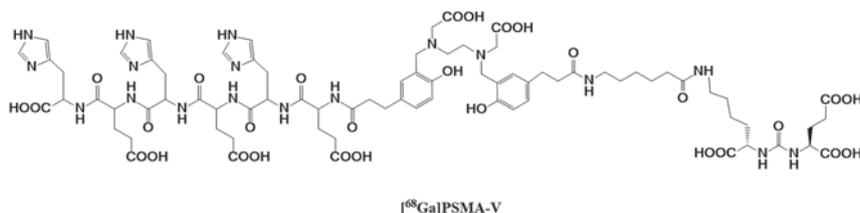


Рис. 7. Структурная формула His-Glu-His-Glu-His-Glu-модифицированной молекулы PSMA-11

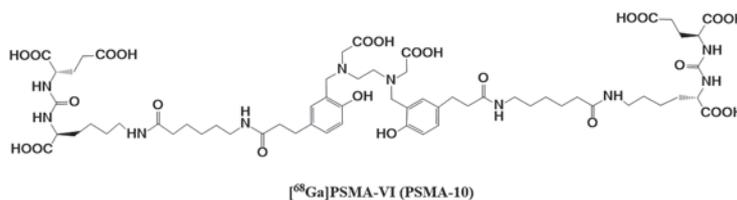


Рис. 8. Структурная формула димеризованного PSMA-11 – PSMA-10

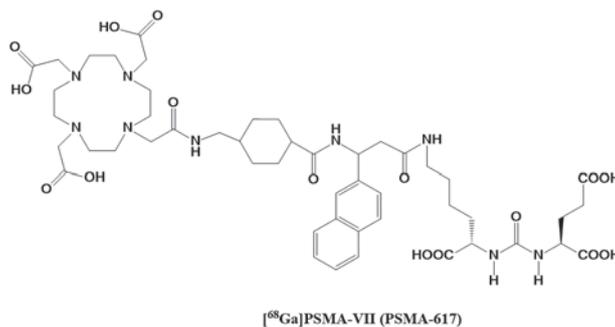


Рис. 9. Структурная формула PSMA-617

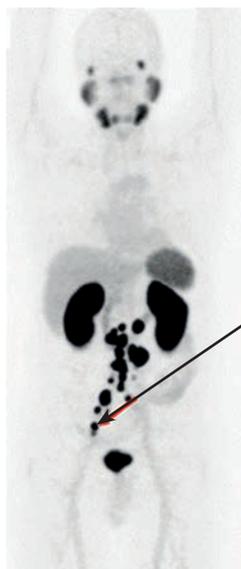


Рис. 10. ПЭТ-изображение всего тела пациента с РПЖ через 60 мин после введения ^{68}Ga -PSMA-617 показывает метастатические поражения лимфатических узлов (стрелкой отмечен очаг с максимальным уровнем накопления РФП – SUV 36,5) [61]

Lys-линкер-ДОТА по изменению биораспределения и фармакокинетики молекулы в целом. Здесь стоит отметить, что работа [62] очень показательна в плане влияния линкера на биораспределение итоговой молекулы (при неизменном хелаторе и лиганде), и будет весьма интересна тем, кто непосредственно занят разработкой новых РФП.

Препарат ^{68}Ga -PSMA-617 по сравнению с ^{68}Ga -PSMA-11 показал более высокую ингибирующую активность по отношению к PSMA (K_i составило $2,34 \pm 2,94$ нМ и $12,0 \pm 2,8$ нМ соответственно); интернализация ^{68}Ga -PSMA-617 также была практически в 2 раза выше, чем у ^{68}Ga -PSMA-11. Помимо более высокого, чем у ^{68}Ga -PSMA-11, накопления в PSMA(+) опухоли ($8,47 \pm 4,09$ %/г через 60 мин после введения), ^{68}Ga -PSMA-617 показал крайне малое накопление в селезёнке и печени, а накопление в почках было сопоставимым с ^{68}Ga -PSMA-11. Однако с использованием с существенно более долгоживущим радиоизотопом ^{67}Ga авторы показали, что через 24 ч накопленная в почках активность практически полностью элиминируется в случае $^{67}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617,

тогда как для ^{67}Ga -PSMA-11 значительного снижения накопленной активности отмечено не было. Таким образом, мировому сообществу был представлен новый РФП, эффективный как для диагностики РПЖ, так и для радионуклидной терапии, то есть, соответствующий современным тенденциям тераностики.

В том же году были опубликованы результаты первого проведения терапии с ^{177}Lu -PSMA-617 у пациента с метастатическим РПЖ [63] (рис. 11). Суммарная введённая пациенту активность составила 7,4 ГБк (^{177}Lu). ПЭТ-обследования с ^{68}Ga -PSMA-11 до и после проведения терапии показали хороший отклик на терапию с практически полным исчезновением метастатических очагов (также уровень ПСА крови у пациента снизился с 38,0 до 4,6 нг/мл).

Немного ранее опубликования данных по PSMA-617, продолжая исследования [52], группой под руководством Wester H.-J. в 2014 г. было предложено соединение, где лиганд Glu-Urea-Lys был соединён с хелатором DOTAGA ((1-(1,3-карбоксивопил)-4,7,10(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан) через Phe-Phe-Lys-субероил (FFK-Sub, D-аминокислоты) (рис. 12), [^{68}Ga]PSMA-VIII [64]. Были продемонстрированы эффективность меченного соединения с помощью ^{68}Ga и ^{177}Lu , а также стабильность комплексов *in vivo* и приемлемая фармакокинетика с высоким накоплением в PSMA(+) опухоли. Более подробную информацию по этой работе мы опустим, поскольку уже через год той же группой исследователей было предложено усовершенствованное соединение, где D-Phe в линкере было заменено на D-I-Tyr – DOTAGA-(D-I-Tyr)FK(Sub-Lys-Urea-Glu), названное PSMA I&T (от «Imaging & Therapy» – «визуализация и терапия», поскольку соединение может быть помечено как диагностическим, так и терапевтическим радионуклидом) [65] – рис. 12, [^{68}Ga]PSMA-IX.

Разработанное соединение показало высокую ингибирующую активность по отношению к PSMA, а также степень интернализации в PSMA(+) культуре клеток (табл. 3).

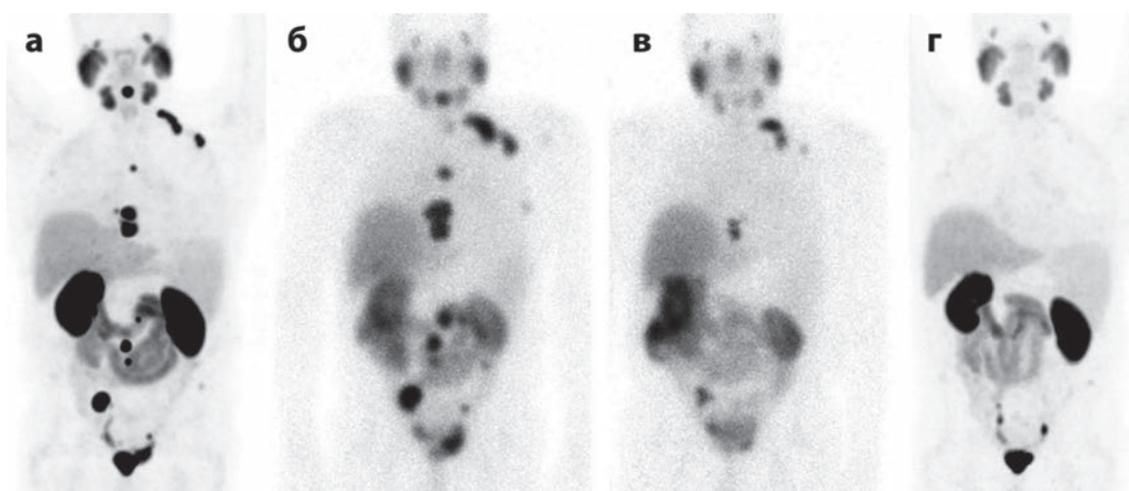


Рис. 11. ПЭТ-изображения пациента с РПЖ, полученные с использованием ^{68}Ga -PSMA-11 до (а) и после (г) двух курсов РНТ с ^{177}Lu -PSMA-617; ОФЭКТ пациента во время первого (б) и второго (в) курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617 [63]

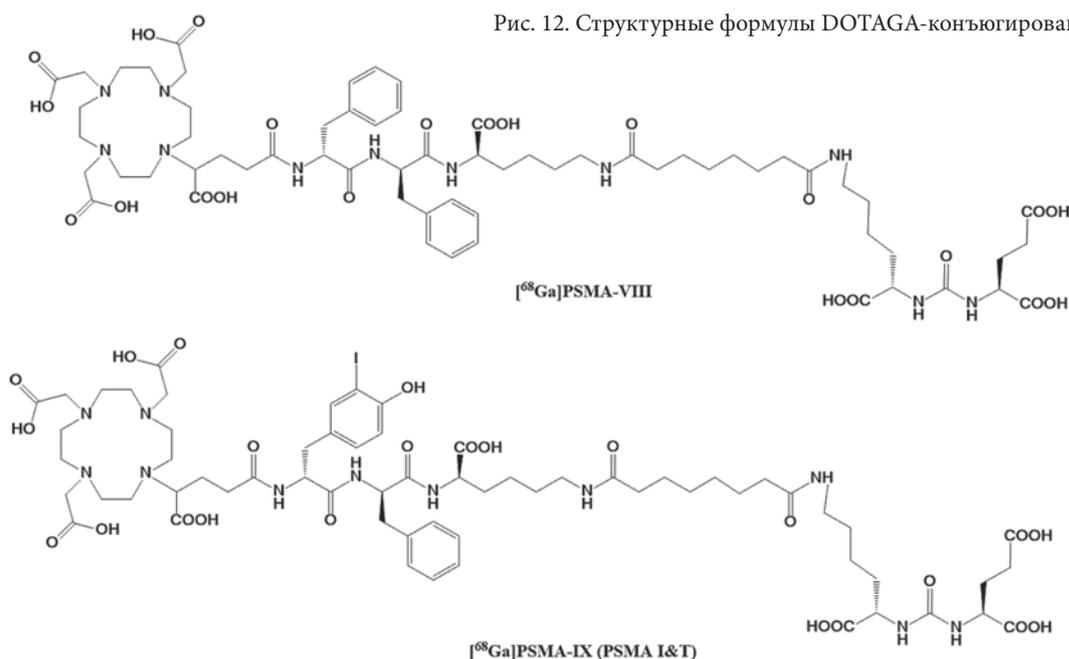


Таблица 3

Ингибирующая PSMA активность препаратов PSMA I&T и их степень интернализации в PSMA(+) культуре клеток

Соединение	IC ₅₀ , нМ	Интернализация, % (60 мин)
PSMA I&T	10,2 ± 3,5	–
$^{nat/68}\text{Ga}$ -PSMA I&T	9,3 ± 3,3	59 ± 2
$^{nat/177}\text{Lu}$ -PSMA I&T	7,9 ± 2,4	76 ± 2

Как ^{68}Ga -PSMA I&T, так и ^{177}Lu -PSMA I&T показали низкое накопление в печени, селезёнке, кишечнике и лёгких, быстрое выведение из кровяного русла и высокое накопление в почках и PSMA(+) опухоли.

Введение ^{68}Ga -PSMA I&T пациентам с подтверждённым РПЖ позволило эффективно визуализировать методом ПЭТ первичную опухоль, регионарные метастазы, а также отдалённые метастатические очаги в лимфатических узлах, печени и скелете. Повышенное непатологическое накопление было отмечено только в почках и слюнных железах (и в нескольких случаях – в тонком кишечнике) – рис. 13.

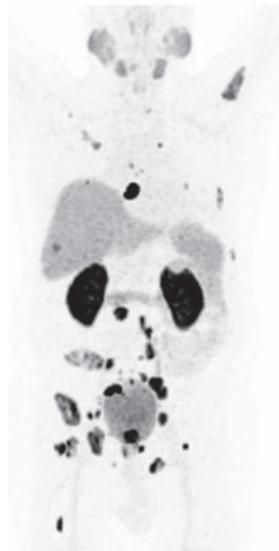


Рис. 13. ПЭТ-изображение всего тела максимальной интенсивности ПЭТ пациента с метастатическим РПЖ через 60 мин после введения ^{68}Ga -PSMA I&T [65]

Также в рамках представленного исследования ряду пациентов с метастатическим РПЖ была проведена терапия с ^{177}Lu -PSMA I&T. Из-за быстрой элиминации из почек и из кровяного русла у пациентов, получавших терапию с ^{177}Lu -PSMA I&T, не было отмечено никаких побочных эффектов ни со стороны слюнных желёз, ни со стороны почек, ни в параметрах крови, в целом лечение было хорошо перенесено. Для сравнения, после эндоррадиотерапии с ^{131}I -MIP-1095 [66] была сильная сухость во рту, и 1 случай мукозита был отмечен у пациентов из-за высокого накопления РФП в слюнных железах. Суммарная введённая активность составила 8,0 ГБк (^{177}Lu). ПЭТ-обследования с ^{68}Ga -PSMA-11 до и после (через 3 мес) проведения терапии показали хороший отклик на терапию с ремиссией большей части метастатических очагов.

Схожие с PSMA I&T принципы «дизайна» конечной молекулы были представлены в работе [67]. Энантиомерно чистый предшественник хелатирующего агента NODAGA ((R)-NODAGA(tBu)₃) был конъюгирован с лигандом Glu-Urea-Lys через линкер Phe-Phe-D-Lys(субероил) – CC34 (рис. 14, ^{68}Ga PSMA-X). Была показана возможность эффективного инкорпорирования в полученную молекулу как ^{68}Ga , так ^{64}Cu и ^{111}In , с образованием стабильных *in vivo* препаратов. Фармакокинетика синтезированного препарата, как и величина накопления в PSMA(+) опухоли были сопоставимы с таковыми у ^{68}Ga -PSMA-11.

Также стоит отметить работу [68], где авторами было представлено соединение, в котором лиганд Glu-Urea-Glu (Pep) был конъюгирован через линкер 2-[3-(1,3-дикарбоксипропил)-уреидо]пентандиовую кислоту (DUPA) с хелатирующим агентом циклогексилдиэтилтриаминопентауксусная кислота (CHX-A''-DTPA) – CHX-A''-DTPA-DUPA-Pep (рис. 15).

Была показана возможность эффективного инкорпорирования в полученную молекулу таких радионуклидов как ^{68}Ga , ^{177}Lu и ^{90}Y (при этом реакция ме-

чения с ^{68}Ga проходит при комнатной температуре, в нейтральной среде (pH 7,4) с радиохимическим выходом более 95 %. В экспериментах *in vitro* была показана высокая аффинность полученного соединения к PSMA. Однако, на данный момент данных о распределении представленного соединения *in vivo* пока не представлено.

Особый интерес представляет недавнее исследование [69], в котором авторы оценили изменение биораспределения и фармакокинетики ubPSMAi с лигандом Glu-Urea-Lys и линкером 2-нафтил-L-Ala-циклогексан (используемом в PSMA-617) в зависимости от используемого хелатирующего агента. В сравнительном исследовании были изучены наиболее часто используемые в РФП хелаторы, в том числе DOTA, NOTA, NODAGA и DTPA. Исследования проводили как с ^{68}Ga , так и с ^{177}Lu . Наименьшее значение IC_{50} к PSMA было получено при использовании хелатора CHX-A''-DTPA (5,6 нМ). При определении степени интернализации полученных препаратов наименьшие значения (сопоставимые с ранее опубликованными) были получены в случае лигандов с DOTA и HBED-CC ($15,5 \pm 7,5$ % и $17,9 \pm 0,7$ % соответственно), а наибольшие – для

лигандов с CHX-A''-DTPA ($65,4 \pm 5,7$ %) и NODAGA ($48,5 \pm 16,4$ %).

Также и общая специфически связанная активность в экспериментах *in vitro* была наибольшей в случае CHX-A''-DTPA. Иными словами, использование хелатора CHX-A''-DTPA придало конечному конъюгату (рис. 16, ^{68}Ga]PSMA-XII) наилучшие биохимические свойства. При сравнении DOTA- и CHX-A''-DTPA-конъюгатов, меченных ^{68}Ga , в доклинических исследованиях *in vivo* (прямая радиометрия), накопление активности в опухоли было больше для ^{68}Ga -DOTA-конъюгата. Однако при микроПЭТ-исследовании накопление активности в опухоли было значительно более высоким для ^{68}Ga -CHX-A''-DTPA-конъюгата, для которого, впрочем, было отмечено и высокое накопление в почках (сопоставимое с ^{68}Ga -PSMA-11), тогда как в случае ^{68}Ga -DOTA-конъюгата почки практически не визуализировались.

Для первого клинического исследования *in vivo* с этим РФП был отобран пациент с 8-летней историей метастатического РПЖ, прошедший антиандрогенную терапию, хирургическое лечение, лучевую терапию и даже РНТ с ^{177}Lu -PSMA-617 (после положительного ответа на РНТ, у пациента случился рецидив, а новые

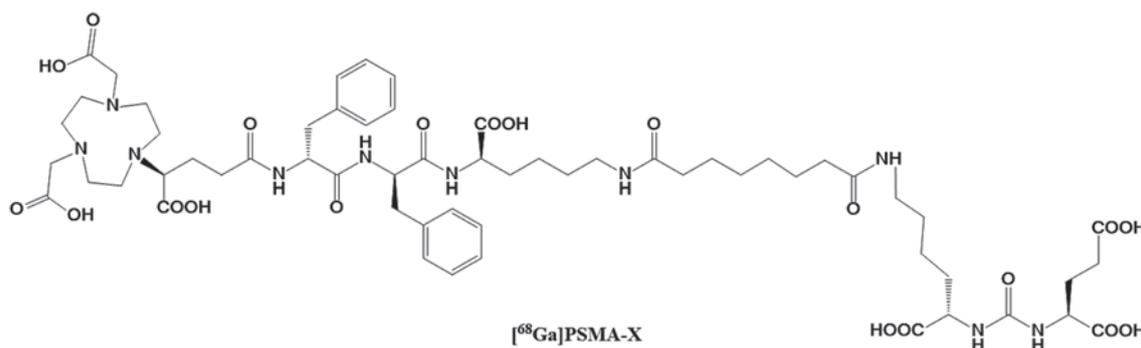


Рис. 14. Структурная формула NODAGA-конъюгированного ингибитора PSMA

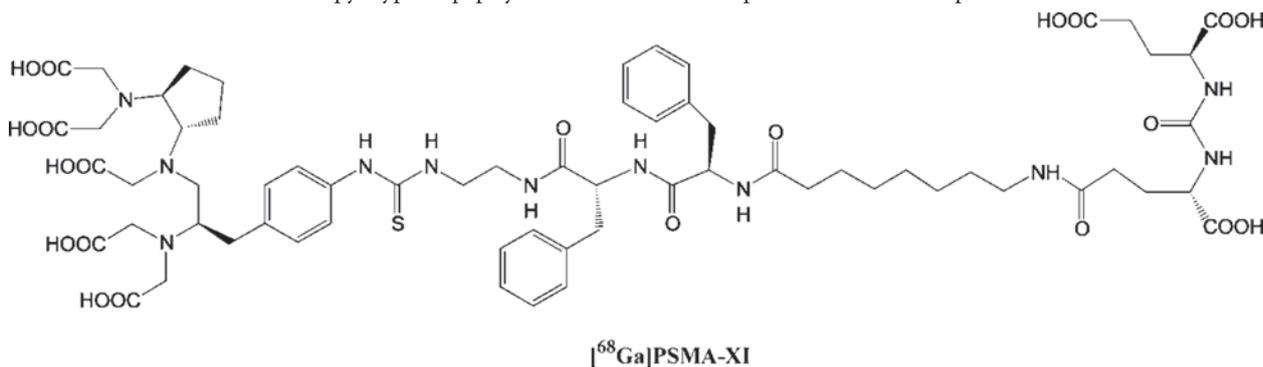


Рис. 15. Структурная формула CHX-A''-DTPA-DUPA-Pep

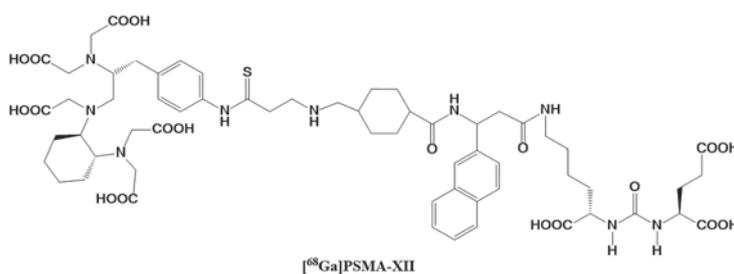


Рис. 16. Структурная формула CHX-A''-DTPA-PSMA

метастатические очаги оказались не чувствительны к бета-излучателям). Предполагалось, что использование в качестве РФП СНХ-А"-ДТРА-PSMA сможет помочь данному пациенту, поскольку хелатор СНХ-А"-ДТРА способен также эффективно комплексовать альфа-излучающий радионуклид ^{213}Bi , а эффективность альфа-излучателей в случае резистентных к бета-излучателям опухолей уже была показана [70]. При сравнении у данного пациента данных ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA-11 и ^{68}Ga -СНХ-А"-ДТРА-PSMA было установлено, что последний РФП имеет в среднем в два раза более высокое накопление в печени и селезенке. Также почечная экскреция СНХ-А"-ДТРА-конъюгата была значительно ниже, а активность в кровяном русле выше, чем в случае ^{68}Ga -PSMA-11. При этом накопление в опухолевых очагах СНХ-А"-ДТРА-конъюгата было также выше. Вероятно, в скором времени будут опубликованы новые клинические данные по применению ^{68}Ga -СНХ-А"-ДТРА-PSMA.

Приведённый выше материал показывает, что, как уже было сказано, РФП класса PSMA-ингибиторов с радионуклидами металлов очень наглядно демонстрируют зависимость структура-свойство и, соответственно, важность химической природы каждого фрагмента в структуре конечной молекулы. Требуется тщательный баланс химических свойств препарата: для более высокого накопления в опухолевом очаге необходима высокая липофильность, в то время как для скорейшего выведения РФП из нецелевых тканей организма необходима достаточная гидрофильность. В итоге, РФП, обладающие наибольшим показателем накопления в патологическом очаге, могут быть не самыми подходящими для клинической практики из-за высокого накопления в нормальных тканях. Тем не менее, можно смело сделать прогноз появления новых результатов фармацевтической разработки ^{68}Ga -PSMA-РФП в самое ближайшее время.

Пока же в стадии активных мультицентровых клинических исследований находятся три ^{68}Ga -PSMA РФП для диагностики РПЖ методом ПЭТ: ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-617 и ^{68}Ga -PSMA I&T. Эти РФП и вошли в рекомендации Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) по применению ^{68}Ga -PSMA-ПЭТ для диагностики РПЖ [15]. Примечательно, что на данный момент нет ни одного прямого клинического сравнения этих трёх лигандов. Конечно же, учитывая мировой интерес к ^{68}Ga -PSMA-РФП, такие исследования не могут заставить себя долго ждать, но пока большинство диагностических процедур в клиниках выполняется именно с ^{68}Ga -PSMA-11.

Клиническая эффективность ^{68}Ga -PSMA в диагностике РПЖ

Сегодня в научной литературе можно найти ряд весьма подробных обзорных работ, посвящённых анализу клинической эффективности диагностики РПЖ с помощью ^{68}Ga -PSMA методом ПЭТ в сравнении с другими методами. Одними из наиболее актуальных сегодня можно считать работы [10, 71, 72]. В большин-

стве исследований, в основном ретроспективных, описывается использование ^{68}Ga -PSMA ПЭТ/КТ для локализации РПЖ в условиях биохимического рецидива. При этом применение данной диагностической процедуры особенно рекомендовано пациентам с низким значением ПСА (от 0,2 до 10 нг/мл), чтобы установить очаги рецидива и, потенциально, применить salvaжную терапию. Более высокая чувствительность метода отмечается у пациентов с более коротким временем удвоения ПСА и с более высокими начальными индексом Глисона [73].

В работе [74] представлено ретроспективное исследование 319 пациентов с РПЖ (первичный, рецидив или метастазирующее заболевание). Проведение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA позволило обнаружить 82,9 % поражений, 50 % из них при уровне ПСА $\leq 0,5$ нг/мл. В пересчете на поражение чувствительность составила 76,6 %, специфичность – 100 %, отрицательное прогностическое значение – 91,4 % а положительное прогностическое значение – 100 %.

В работе [75] представлены данные по 53 пациентам с РПЖ, обследованным с помощью ^{68}Ga -PSMA ПЭТ, дополненной КТ и МРТ. Частота выявления РПЖ составила 66 % для МРТ, 92 % для ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA и 98 % для ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -PSMA. При анализе в пересчете на секстант простаты (202 поражения/проанализировано 318 секстантов), ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA и МРТ согласованно и верно показали наличие опухоли в 45 % секстантов. В 19 % секстантов ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA позволила выявить опухоли, результат МРТ для которых был отрицательным. И наоборот, результат МРТ был положительным при отрицательном результате ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA в 13 % секстантов. Для обнаружения метастазов в лимфатических узлах метод ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA обладает высокой специфичностью, но, по-видимому, имеет переменную чувствительность.

В работе [76] по данным для 35 пациентов с РПЖ специфичность ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA составила 99 %, а чувствительность – 94 %, тогда как в работе [77] по данным для 130 пациентов было сообщено о низкой чувствительности ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA (65,9 %) при столь же высокой специфичности (99,1 %). Низкая чувствительность может быть объяснена низким уровнем обнаружения небольших поражений в лимфатических узлах.

Так, в исследовании [78] представлены результаты ^{68}Ga -PSMA-обследования 30 пациентов с метастазирующим РПЖ до проведения оперативного вмешательства. Было зарегистрировано 53 метастаза в лимфатических узлах у 12 пациентов (проанализировано 608 лимфатических узлов). Средний размер обнаруженных метастазов по сравнению с необнаруженными метастазами в лимфатических узлах, составил 13,6 мм (4–20 мм) против 4,3 мм (1–10,8 мм). Данные показывают, что ^{68}Ga -PSMA ПЭТ/КТ является более точной диагностической процедурой для обнаружения костных метастазов и метастазов в лимфатические узлы, и в целом ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -PSMA могут обеспечить полное стадирование локальной опухоли [79].

Все еще изучается и обсуждается, имеет ли дополнительная функциональная визуализация с помощью остеотропных РФП (например, сцинтиграфия скелета и ПЭТ/КТ с [^{18}F]NaF) дополнительное диагностическое значение после выполнения ^{68}Ga -PSMA ПЭТ/КТ, например, у пациентов с PSMA(-) опухолями или плотными склеротическими поражениями костей. Следует отметить, что ^{68}Ga -PSMA ПЭТ может давать ложноотрицательные результаты у 5 % пациентов с РПЖ. Также было отмечено, что при первичном метастазирующем раке простаты, устойчивом к кастрации, метастазы (в основном в печени) могут терять экспрессию PSMA [80]. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA, по-видимому, лучше, чем ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -холином для первичного обнаружения поражений предстательной железы, первичного обнаружения метастазов в лимфатических узлах и при рецидивах [71].

Однако для получения высокоточных данных необходимы дополнительные исследования. Анализ данных в работах [10, 71, 72] затрагивает весьма специфические клинические аспекты применения ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA со сравнением соответствующих показателей. Поэтому в рамках данного обзора мы не будем вдаваться в детальный разбор полученных результатов, не чувствуя себя в праве давать им окончательную оценку, и предоставим их на суд клиницистов, отправляя к первоисточникам.

По состоянию на декабрь 2016 г. нет ни одного ^{68}Ga -PSMA-РФП, одобренного Европейским агентством по лекарственным средствам или FDA. ПЭТ-диагностику с ^{68}Ga -PSMA обычно выполняют либо в рамках клинических исследований (как ограниченные, так и мультицентровые исследования) или на основе региональных правил по клиническому применению новых нефармакопейных РФП, изготавливаемых на месте.

Как для трёх указанных РФП, так и для их нерадиоактивных прекурсоров не отмечено никаких токсических эффектов (протоколы исследований острой и хронической токсичности доступны для специалистов [15]).

Доступность ^{68}Ga -РФП в России сегодня

В опубликованной недавно работе [81], представляющей собой интересный обзор литературных данных по методам лучевой диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы, авторы отмечают: «В последнее время в ряде стран Европы и США в клиническую практику активно внедряются методы, основанные на использовании изотопа галлия (^{68}Ga), а также ПЭТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), но они доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В России на сегодняшний день единственными доступными являются методики, основанные на использовании холина и ^{11}C -глюкозы». Не будем заострять внимание на экономической разнице применения РФП с ^{68}Ga и $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$. Достаточно лишь упомянуть, что применение $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -производных (особенно ^{11}C) требует наличия циклотронно-радио-

химического комплекса непосредственно в медицинском учреждении, тогда как ^{68}Ga можно получать на месте с использованием радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (по аналогии с генератором $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Как уже было сказано ранее, именно с коммерческим выпуском российского генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ связано начало активной разработки и применения ^{68}Ga -РФП в мире. Данный генератор также стабильно выпускается ЗАО «Циклотрон» и сегодня [2]. Кроме того, ряд зарубежных компаний также осуществляет выпуск генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (например, Eckert & Ziegler и ITG).

В 2012 г. в России зарегистрирована в качестве изделия медицинского назначения «Система $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генераторная вспомогательная для диагностики методом ПЭТ по ТУ 9452-001-07545903» (ПУ №ФСР2012/13966, выдано В/О «Изотоп»).

Известно, что в соответствии с пп.5 п.5 статьи 13 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» радиофармацевтические препараты, изготавливаемые непосредственно в медицинской организации, не подлежат государственной регистрации. Это относится как к РФП, получаемым в ПЭТ-центре в радиохимической лаборатории при циклотроне, так и к РФП, получаемым на основе радионуклидных генераторов. Порядок изготовления таких РФП регулируется приказом Минздрава России от 27 апреля 2015 г. № 211н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» (далее Приказ № 211н). Интересно отметить, что ни один из РФП, используемых в России для ПЭТ-диагностики РПЖ (как ^{18}F -холин, ^{11}C -холин, так и ^{68}Ga -PSMA), не зарегистрирован в качестве лекарственного средства, то есть они используются как раз на основании Приказа № 211н.

Таким образом, РФП на основе ^{68}Ga могут сегодня изготавливаться в медицинских организациях России на вполне законных основаниях, тем более что исходные нерадиоактивные соединения также доступны. Единственной медицинской организацией, которая активно воспользовалась этим (к сожалению, единственной), является РНЦРХТ Минздрава России (Санкт-Петербург), где с успехом применяются такие РФП как ^{68}Ga -DOTA-TATE (ДОТАТАТЕ, ^{68}Ga) и ^{68}Ga -PSMA (ПСМА, ^{68}Ga) [82, 83]. Кроме того, в последние годы активно внедряется концепция прямого получения ^{68}Ga на медицинских циклотронах непосредственно в клинике.

Таким образом, единственной реальной преградой использования ^{68}Ga -РФП в России сегодня является неосведомлённость клинических учреждений в реальном состоянии дел, а также, вероятно, отсутствие инициативы персонала к освоению новых перспективных методов.

Остаётся надеяться, что в скором времени ситуация изменится, и на территории России появятся новые клинические учреждения, применяющие ПЭТ-диагностику с ^{68}Ga -РФП в соответствии с миро-

выми тенденциями оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Заключение

Визуализация PSMA при помощи высокоспецифичных молекул, меченных радионуклидами металлов, показывает большой потенциал как для диагностики, так и для терапии РПЖ. Среди различных специфичных к PSMA лигандов, разработанных сегодня, пептидомиметическая молекула Lys-Urea-Glu является одной из наиболее эффективных для использования в синтезе РФП. Исследования показывают, что дальнейшая модификация лиганда, с целью повышения его аффинности и avidности, также возможна.

Кроме того, класс РФП на основе низкомолекулярных ингибиторов PSMA, меченных радионуклидами металлов, показывает сильную зависимость от химической природы как хелатирующего агента, так и линкера, используемых для «дизайна» конечной молекулы. Выбор хелатора и линкера значительно влияет на стабильность, аффинность, липофильность и, в конечном счете, на фармакокинетику конечного РФП. Требуется тщательный баланс химических свойств препарата: для более высокого накопления в опухолевом очаге необходима высокая липофильность, в то время как для скорейшего выведения РФП из нецелевых тканей организма необходима достаточная гидрофильность.

В итоге, некоторые из синтезированных РФП, проявляющих крайне впечатляющие результаты при *in vitro* исследованиях и обладающие наибольшим показателем накопления в патологическом очаге, могут быть не самыми подходящими для клинической практики из-за высокого накопления в нормальных тканях. Таким образом, дальнейшие разработки РФП данного класса будут неизбежно продолжены с целью создания препаратов с оптимальными химическими и биохимическими свойствами.

В настоящий момент ^{99m}Tc -MIP-1404 [84], по видимому, является препаратом выбора для ОФЭКТ-диагностики РПЖ, а ^{68}Ga -PSMA-11 является одним из наиболее перспективных препаратов для ПЭТ-диагностики пациентов с тем же заболеванием. В связи с тем, что ^{68}Ga -PSMA-11 может быть использован только для диагностических целей, два других препарата (PSMA-617 и PSMA I&T) также находятся в фазе активных исследований. Данные DOTA-конъюгированные производные могут быть применены не только с диагностическим ^{68}Ga , но и с терапевтическими ^{177}Lu и ^{90}Y . Несмотря на то, что радионуклидная терапия с PSMA-ингибиторами (в концепции «тераностической» пары ^{68}Ga - ^{177}Lu) имеет большой потенциал для внедрения в рутинную клиническую практику, ограниченное количество исследований до сих пор подчеркивает необходимость дальнейших контролируемых клинических испытаний как ^{68}Ga -PSMA-11, так и ^{177}Lu -PSMA-617/PSMA I&T. Также стоит отметить высокий потенциал ^{111}In -PSMA-617/PSMA I&T в хирургии с интраоперационной визуализацией метастазов в лимфатических узлах [85].

Конечно же, наше понимание процессов онкогенеза и течения таких заболеваний, как РПЖ, пока ещё ограничено. И, несмотря на невероятно быстрый прогресс в области разработки РФП на основе PSMA-ингибиторов, говорить об их безоговорочной эффективности пока слишком рано. Но, при этом, также нельзя не принимать во внимание уже продемонстрированную пригодность данных РФП в ряде случаев, поскольку представить высокотехнологичную медицинскую помощь без подобных методов сегодня уже невозможно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Razbash A., Sevastianov Yu., Larenkov A. et al. Many- years experience of investigation, production and deliveries of Ga-68 generators from cyclotron Ltd., Obninsk // World J. Nucl. Med. 2013. Vol. 12. № 1. P. 87–94.
- ЗАО «Циклотрон». Генератор Галлия-68: [сайт]. [2017]. URL: <http://www.cyclotronzao.ru/products/generator-gallium-68/> (дата обращения: 15.06.2017).
- Rösch F., Riss P.J. The renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator initiates new development in ^{68}Ga kadiofarmaceutical chemistry // Curr. Top. Med. Chem. 2010. Vol. 10. P. 1633–1668.
- Ambrosini V., Fanti S. ^{68}Ga -DOTA-peptides in the diagnosis of NET // PET Clinics. 2015. Vol. 9. P. 37–42.
- Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 5. С. 56–73.
- Velikyan I. ^{68}Ga -Based radiopharmaceuticals: production and application relationship // Molecules. 2015. Vol. 20. P.12913–12943.
- 1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) Abstracts // World J. Nucl. Med. 2011. Vol. 10. P. 25–98.
- 4th Theranostics World Congress // Endocrine Abstracts. 2016. Vol. 47. doi:10.1530/endoabs.
- Will L., Sonni I., Kopka K. et al. Radiolabeled prostate-specific membrane antigen small-molecule inhibitors // Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2017. Vol. 61. P. 168–180. doi:10.23736/S1824-4785.17.02977-6.
- Schreiter V., Reimann C., Geisel D. et al. Nuclear medicine imaging of prostate cancer // Fortschr Röntgenstr. 2016. Vol. 188. P. 1037–1044.
- Pillai M.R.A., Nanabala R., Joy A. et al. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer // Nucl. Med. Biol. 2016. Vol. 43. P. 692–720. doi:10.1016/j.nucmedbio.2016.08.006.
- Lütje S., Heskamp S., Cornelissen A.S. et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status // Theranostics. 2015. Vol. 5. P. 1388–1401. doi:10.7150/thno.13348.
- Bolla M., van Poppel H., editors. Management of Prostate Cancer. A Multidisciplinary Approach. 2nd ed. – Springer Nature. 2017.
- Gourni E., Henriksen G. Metal-based PSMA radioligands // Molecules. 2017. Vol. 22. P. 523–556. doi:10.3390/molecules22040523.
- Fendler W.P., Eiber M., Beheshti M. et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2017. Vol. 44. № 6. P. 1014–1024. doi:10.1007/s00259-017-3670-z.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016 // CA Cancer J. Clin. 2016. Vol. 66. P. 7–30.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). – М. 2017.

18. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Нюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. – М.: Общероссийский союз общественных объединений ассоциации онкологов России, 2014.
19. Дарий Е.В. Распространенный (метастатический) рак предстательной железы у лиц старшей возрастной группы: современный взгляд на лечение // *Лечебное дело*. 2016. № 2. С. 44–50.
20. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и соавт. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. – М.: Департамент здравоохранения Москвы. 2015.
21. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1310–1319.
22. Maurer T., Eiber M., Schwaiger M., Gschwend J.E. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management // *Nat. Rev. Urol.* 2016. Vol. 13. P. 226–235. doi:10.1038/nrurol.2016.26.
23. Rajasekaran A.K., Anilkumar G., Christiansen J.J. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. Vol. 288. P. 975–981.
24. O’Keefe D.S., Bachich D., Heston W.D.W. Prostate specific membrane antigen // In: *Prostate Cancer, Biology, Genetics, and the New Therapeutics*. – Humana Press. 2001. P. 307–326.
25. Zhou J., Neale J.H., Pomper M.G., Kozikowski A.P. NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy // *Nature Rev. Drug Discovery*. 2005. Vol. 4. P. 1015–1026.
26. Mannweiler S., Amersdorfer P., Trajanoski S. et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis // *Pathol. Oncol. Res.* 2009. Vol. 15. P. 167–172.
27. Ghosh A., Heston W.D. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer // *J. Cell Biochem.* 2004. Vol. 91. P. 528–539.
28. Ross J.S., Sheehan C.E., Fisher H.A. et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. P. 6357–6362.
29. Perner S., Hofer M.D., Kim, R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression // *Hum. Pathol.* 2007. Vol. 38. P. 696–701.
30. Israeli R.S., Powell C.T., Corr J.G. et al. Expression of the prostate-specific membrane antigen // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. P. 1807–1811.
31. Wernicke A.G., Edgar M.A., Lavi, E. et al. Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. Vol. 135. P. 1486–1489.
32. Haffner M.C., Kronberger I.E., Ross, J.S. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers // *Hum. Pathol.* 2009. Vol. 40. P. 1754–1761.
33. Lütje S., Gomez, B., Cohnen J. et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA PET/CT // *Clin. Nucl. Med.* 2017. Vol. 42. P. 20–25. doi:10.1097/RLU.0000000000001454.
34. Rajasekaran S.A., Anilkumar G., Oshima E. et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen // *Mol. Biol. Cell.* 2003. Vol. 14. P. 4835–4845.
35. Eder M., Eisenhut M., Babich J., Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 40. P. 819–823.
36. Zuo D., Bzdega T., Olszewski R.T. et al. Effects of N-Acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibition on release of glutamate and dopamine in prefrontal cortex and nucleus accumbens in phencyclidine model of schizophrenia // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. P. 21773–21782. doi:10.1074/jbc.M112.363226.
37. Barinka C., Rojas C., Slusher B., Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19. P. 856–870.
38. Yao D., Trabulsi E.J., Kostakoglu L. et al. The utility of monoclonal antibodies in the imaging of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 211–218.
39. Taneja S.S. ProstaScint® scan: Contemporary use in clinical practice // *Rev. Urol.* 2004. Vol. 6. P. 19–28.
40. Elsaesser-Beile U., Wolf P., Gierschner D. et al. A new generation of monoclonal and recombinant antibodies against cell-adherent prostatespecific membrane antigen for diagnostic and therapeutic targeting of prostate cancer // *Prostate*. 2006. Vol. 66. P. 1359–1370.
41. Wolf P., Freudenberger N., Buehler P. et al. Three conformational antibodies specific for different PSMA epitopes are promising diagnostic and therapeutic tools for prostate cancer // *Prostate*. 2010. Vol. 70. P. 562–569.
42. Holland J.P., Divilov V., Bander N.H. et al. ^{89}Zr -DFO-J591 for immunoPET of prostate-specific membrane antigen expression in vivo // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 1293–1300.
43. Pandit-Taskar N., O’Donoghue J.A., Ruan S. et al. First-in-human imaging with ^{89}Zr -Df-IAB2M ϕ nti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer: Pharmacokinetics, biodistribution, dosimetry, and lesion uptake // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. P. 1858–1864.
44. Viola-Villegas N.T., Sevak K.K., Carlin S.D. et al. Noninvasive imaging of PSMA in prostate tumors with ^{89}Zr -labeled huJ591 engineered antibody fragments: The faster alternatives // *Mol. Pharm.* 2014. Vol. 11. P. 3965–3973.
45. Lupold S.E., Hicke B.J., Lin Y., Coffey D.S. Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 4029–4033.
46. Rockey W.M., Huang L., Kloepping K.C. et al. Synthesis and radiolabeling of chelator-RNA aptamer bioconjugates with copper-64 for targeted molecular imaging // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. P. 4080–4090.
47. Jackson P.F., Cole D.C., Slusher B.S. et al. Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. P. 619–622.
48. Kozikowski A.P., Nan E., Conti P. et al. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 298–301.
49. Zhang Z., Zhu Z., Yang D. et al. Preparation and affinity identification of glutamic acid-urea small molecule analogs in prostate cancer // *Oncology Letters*. 2016. Vol. 12. № 2. P. 1001–1006. doi:10.3892/ol.2016.4699.
50. Pomper M.G., Musachio J.L., Jiazhong Zhang J. et al. ^{11}C -MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) // *Mol. Imag.* 2002. Vol. 1. P. 96–101.
51. Lin M., Welch M.J., Lapi S.E. Effects of chelator modifications on ^{68}Ga -labeled [Tyr3]octreotide conjugates // *Mol. Imag. Biol.* 2013. Vol. 15. P. 606–613.
52. Banerjee S.R., Pullambhatla M., Byun Y. et al. ^{68}Ga -labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (psma) for imaging prostate cancer // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 5333–5341. doi:10.1021/jm100623e.
53. Roesch F., Riss P.J. The renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator initiates new developments in ^{68}Ga radiopharmaceutical chemistry // *Curr. Top. Med. Chem.* 2010. Vol. 10. P. 1633–1668.
54. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea based PSMA inhibitor for PET imaging // *Bioconjug. Chem.* 2012. Vol. 23. P. 688–697.

55. Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eber M. et al. PET imaging with [⁶⁸Ga]gallium labeled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation in tumor lesions // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 40. P. 486–495.
56. Eder M., Löhr T., Bauder-Wüst U. et al. Pharmacokinetic properties of peptidic radiopharmaceuticals: reduced uptake of (EH)3-conjugates in important organs // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 1327–1330.
57. Hofström C., Orlova A., Altai M. et al. Use of a HEHEHE purification tag instead of a hexahistidine tag improves biodistribution of affibody molecules site-specifically labeled with ^{99m}Tc, ¹¹¹In, and ¹²⁵I // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 3817–3826.
58. Schäfer M., Bauder-Wüst U., Leotta K. et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for ⁶⁸Ga-PET imaging of prostate cancer // *EJNMMI Res.* 2012. Vol. 2. P. 23–33.
59. Dijkgraaf I., Yim C.-B., Franssen G.M. et al. PET imaging of αβ3 integrin expression in tumours with ⁶⁸Ga-labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011. Vol. 38. P. 128–137. doi:10.1007/s00259-010-1615-x.
60. Baranyai Z., Reich D., Vágner A. et al. A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform // *Dalton Trans.* 2015. Vol. 44. P. 11137–11146.
61. Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 914–920.
62. Benešová M., Bauder-Wüst U., Schäfer M. et al. Linker modification strategies to control the prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeting and pharmacokinetic properties of DOTA-conjugated PSMA inhibitors // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. P. 1761–1775.
63. Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M. et al. [¹⁷⁷Lu]lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. Vol. 42. P. 987–988.
64. Weineisen M., Simecek J., Schottelius M. et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGa-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *EJNMMI Res.* 2014. Vol. 4. P. 63. doi:10.1186/s13550-014-0063-1.
65. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J. et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 1169–1176.
66. Eder M., Schafer M., Bauder-Wüst U. et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer // *Prostate*. 2014. Vol. 74. P. 659–668.
67. Gourni E., Canovas C., Goncalves V. et al. (R)-NODAGAPPSMA: A versatile precursor for radiometal labeling and nuclear imaging of PSMA positive tumors // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. 1–16. 10.1371/journal.pone.0145755.
68. Baur B., Solbach C., Andreolli E. et al. Radiolabelling and in vitro characterization of the gallium-68-, yttrium-90- and lutetium-177-labelled PSMA ligand, CHX-A"-DTPA-DUPA-Pep // *Pharmaceuticals*. 2014. Vol. 7. P. 517–529.
69. Wüstemann T., Bauder-Wüst U., Schäfer M. et al. Design of internalizing PSMA-specific glu-ureido-based radiotherapeutics // *Theranostics*. 2016. Vol. 6. P. 1085–1095.
70. Kratochwil C., Giesel F.L., Bruchertseifer F. et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. Vol. 41. P. 2106–2119.
71. Michauda L., Touijer K.A. Molecular imaging for prostate cancer: Performance analysis of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT versus choline PET/CT // *Actas Urol. Esp.* 2017 (article in press). <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.09.015>.
72. Perera M., Papa N., Christidis D. et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 70. P. 926–937.
73. Verburg F.A., Pfister D., Heidenreich A. et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016. Vol. 43. P. 397–403.
74. Afshar-Oromieh A., Avtzi E., Giesel F.L. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 42. P. 197–209.
75. Eiber M., Weirich G., Holzapfel K. et al. Simultaneous Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 70. № 5. P. 829–836.
76. Hijazi S., Meller B., Leitsmann C. et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography // *Prostate*. 2015. Vol. 75. P. 1934–1940.
77. Maurer T., Gschwend J.E., Rauscher I. et al. Diagnostic efficacy of gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging in lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer // *J. Urol.* 2016. Vol. 195. P. 1436–1443.
78. Budaus L., Leyh-Bannurah S.R., Salomon G. et al. Initial experience of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 69. P. 393–396.
79. Maurer T., Eiber M., Schwaiger M. et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management // *Nat. Rev. Urol.* 2016. Vol. 13. P. 226–235.
80. Parimi V., Goyal R., Poropatich K. et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review // *Amer. J. Clin. Exp. Urol.* 2014. Vol. 2. P. 273–285.
81. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Крашенинников А.А. и соавт. Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения // *Онкоурология*. 2016. № 12. С. 64–73.
82. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации: [официальный сайт]. [2015] URL: <http://rrcrst.ru/otdelenie-radioizotopnoj-pozitronno-emissionnoj-tomografii.html> (дата обращения: 15.06.2017).
83. Глостанова М.С., Ходжибекова М., Панфиленко А. и соавт. Возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике нейроэндокринных опухолей: первый опыт использования отечественного модуля синтеза ⁶⁸Ga-dota-tate // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8. № 4. С. 51–58.
84. Vallabhajosula S.; Nikolopoulou A.; Babich J.W. et al. ^{99m}Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: Pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. P. 1791–1798.
85. Schottelius M., Wirtz M., Eiber M. et al. [¹¹¹In]PSMA-I&T: Expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Res.* 2015. Vol. 5. P. 68–76.

DOI 10.12737/article_5a2542f7216cb3.01677610

Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with ^{68}Ga -PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development

A.A. Larenkov^{1,2}, G.E. Kodina¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: anton.larenkov@gmail.com
2. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

A.A. Larenkov – PhD in Chem., Head of the Laboratory for Technology and Methods Of Monitoring Radiopharmaceuticals;
G.E. Kodina – PhD in Chem., Head of the Department of Radiation Technologies for Medical Purposes

Abstract

This review is devoted to the synthesis of the main and most relevant data on the development and clinical use of radiopharmaceuticals (RPs) based on PSMA-inhibitors labeled with ^{68}Ga for the diagnosis of prostate cancer (PC).

The generator method of ^{68}Ga production, which ensures the wide availability of this radionuclide for medical organizations, is the reason for the permanent interest to the RPs based on ^{68}Ga . The development of RPs based on inhibitors of the prostate-specific membrane antigen became the second wave of global excitement about ^{68}Ga -RPs, after labeled derivatives of the ocreotide for the diagnosis of neuroendocrine tumors.

PC is one of the most urgent problems of modern oncology. The place of prostate cancer in the structure of the oncological morbidity of the male population, as well as the significance of radionuclide diagnostics in the clinical staging of the disease and the strategy of therapy are considered.

Data on the structure and properties of the prostate-specific membrane antigen (PSMA), its role in the body and expression in the foci of pathological processes are presented. Known PSMA inhibitors and the dependence of their properties on structure are considered.

The main part of the review is devoted to the key results of the pharmaceutical development of RPs based on PSMA-inhibitors labeled with ^{68}Ga . The effect of the fragments (ligand, linker and chelator) on the final radiopharmaceutical molecule on the pharmacokinetics is considered. The review also includes data on the clinical efficacy of PET with ^{68}Ga -PSMA in the diagnosis of PC. Data on the availability of ^{68}Ga -RPs in Russia today, as well as references to regulatory documents that allow the use of such RPs, are presented.

In conclusion, a brief summary of the literature data and conclusions on the most promising radiopharmaceuticals for the diagnosis and therapy of prostate cancer and further perspectives are presented.

Key words: PET, ^{68}Ga , radiopharmaceuticals, PSMA, prostate cancer

REFERENCES

- Larenkov A.A., Bruskin A.B., Kodina G.E. Radionuklidy galliya v yadernoy meditsine: radiofarmatsevticheskiye preparaty na osnove izotopa ^{68}Ga // Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost. 2011. T. 56. № 5. S. 56–73.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost i smertnost). – Moskva. 2017.
- Alekseyev B.Ya., Kaprin A.D., Matveyev V.B., Nyushko K.M. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka predstatelnoy zhelezy. – Moskva: Obshcherossiyskiy soyuz obshchestvennykh obyedineniy assotsiatsii onkologov Rossii. 2014.
- Dariy E.V. Rasprostranennyy (metastaticheskiy) rak predstatelnoy zhelezy u lits starshey vozrastnoy gruppy: sovremennyy vzglyad na lecheniye // Lechebnoye delo. 2016. Vol. 2. P. 44–50.
- Alekseyev B.Ya., Nyushko K.M., Krashennikov A.A. y Metody diagnostiki i lecheniya oligometastazov u bolnykh rakom predstatelnoy zhelezy s progressirovaniyem zabolevaniya posle provedennogo radikalnogo lecheniya // Onkourologiya. 2016. Vol. 12. P. 64–73.
- Rossiyskiy nauchnyy tsentr radiologii i khirurgicheskikh tekhnologiy Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii: [ofitsialnyy sayt]. [2015] URL: <http://rrcrst.ru/otdelenie-radioizotopnoj-pozitronno-emissionnoj-tomografii>.html (data obrashcheniya: 15.06.2017).
- Tlostanova M.S., Khodzhbekova M., Panfilenko A. et al. Vozmozhnosti sovmeshchennoy pozitronno-emissionnoy i kompyuternoy tomografii v diagnostike neyroendokrinnnykh opukholey: pervyy opyt ispolzovaniya otechestvennogo modulya sinteza ^{68}Ga -dota-tate // Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2016. Vol. 8. № 4. P. 51–58.

DOI 10.12737/article_5a25454b492478.93490430

А.С. Крылов¹, А.В. Басарболиев², К.А. Сергунова²**РЕГИОНАЛЬНОЕ СОВЕЩАНИЕ МАГАТЭ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ И КАЧЕСТВА В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ В РАМКАХ РЕГИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА RER 9/135 «УКРЕПЛЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПАЦИЕНТОВ И КОНТРОЛЬ МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ»**

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ. E-mail: krilovas@rambler.ru.
2. Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы

А.С. Крылов – к.м.н., врач-радиолог, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации
А.В. Басарболиев – руководитель отдела клинического аудита,
К.А. Сергунова – зам. руководителя отдела рентгенорадиологического и технического контроля, руководитель отдела разработки средств контроля и технического мониторинга

Ключевые слова: медицинское облучение, радиационная безопасность, совещание, МАГАТЭ

Поступила: 30.10.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

С 10 по 13 октября 2017 года в Астане (Казахстан) прошло региональное совещание МАГАТЭ по обеспечению безопасности и качества в лучевой диагностике. В совещании приняли участие 19 приглашенных специалистов по рентгенологии, радиологии, радиационной безопасности, метрологии, медицинской физике, представители контролирующих органов и профильных коммерческих организаций. Совещание проходило на русском языке и было, в первую очередь, ориентировано на специалистов постсоветского пространства. В совещании также приняли участие представители Болгарии, Финляндии и Сербии.

В течение 4 дней были заслушаны доклады специалистов МАГАТЭ и приглашенных экспертов. Каждый приглашенный специалист презентовал два доклада по заранее согласованным темам. По результатам проведенного совещания было оформлен документ под названием «Решение совещания и план на следующий период».

Основные темы докладов**Тема 1**

Основные международные нормы безопасности и их применение в лучевой диагностике: требования и ответственности. Роль программы технического сотрудничества с МАГАТЭ.

Тема 2

Обоснованность медицинского облучения. Обоснованность введения новых методов лучевой диагностики. Обоснованность индивидуального облучения пациентов. Обоснованность программ скрининга и медицинских исследовательских программ. Рекомендации по использованию методов лучевой диагностики для скрининга социально-значимых заболеваний. Обеспечение обоснованности использования методов лучевой диагностики – обучение, рекомендации, аудит, инспекция. Подготовка плана действий.

По данной теме были представлены презентации участвующих стран по проблеме обоснованности медицинского облучения, раскрывающие следующие темы: общая информация о населении страны, количество рентгенологов и радиологов в стране, наличие профессиональных сообществ, информация о рентгеновском оборудовании (наличии цифровой рентгенографии, маммографии, рентгеноскопии, ин-

тервенционной радиологии, КТ, стоматологических рентгеновских аппаратов), ядерно-медицинском диагностическом оборудовании в стране, в частности, наличие ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ. Наличие местных/региональных национальных систем PACS. Обоснованность индивидуального облучения пациента – юридическая ответственность, процедура выбора подходящего диагностического исследования. Ответственность за обоснованность внедрения новых диагностических методов. Наличие программ скрининга и их обоснование. Существуют ли и разрешаются ли законом рекламы на проведение лучевых исследований и возможно ли проведение медицинского облучения без направления врача? Барьеры для необоснованного использования методов лучевой диагностики.

Тема 3

Оптимизация в лучевой диагностике. Требования к диагностической аппаратуре и внедрение программ контроля качества. Содержание программ контроля качества в лучевой диагностике – опыт некоторых стран, обсуждение. Референсные диагностические уровни (РДУ) и прослеживание доз облучения пациентов – цели, применение, ответственность. Оптимизация проведения диагностических исследований и интервенционных процедур: важность коллективной работы.

Были представлены презентации участвующих стран по проблеме оптимизации медицинского облучения, раскрывающие следующие темы: обеспечение качества и программы контроля качества – наличие, ответственность, организация. Наличие лиц, ответственных за радиационную защиту в медицинских учреждениях; их образование, профессиональная подготовка и признание. Наличие медицинских физиков в медицинских учреждениях; их образование, профессиональная подготовка и признание. Обучение врачей и их квалификация по радиационной защите. Обучение рентгенолаборантов и радиационных технологов, проводящих рентгеновские и радионуклидные исследования. Регистрация и прослеживание доз облучения пациентов в больницах. Наличие и использование РДУ. Для интервенционных процедур – наличие системы регистрации происшествий событий при возникновении повреждений на коже в результате исследования.



Рис. 1. Групповое фото участников совещания

Тема 4

Защита детей, беременных и кормящих грудью женщин. Непреднамеренное и аварийное медицинское облучение. Защита при облучении детей и беременных и кормящих женщин при проведении рентгеновских исследований и интервенционных процедур. Защита при облучении детей, беременных и кормящих женщин в ядерной медицине.

Тема 5

Установление системы качества и радиационной защиты в лучевой диагностике. Содержание системы качества и радиационной защиты в лучевой диагностике. Роль аудита качества. Обучение медицинских физиков, врачей-специалистов и технологов (рентгенолаборантов). Рекомендации МАГАТЭ и опыт стран.

Решение совещания и план на следующий период

1. Организовать совещание на русском языке по вопросам обоснованности медицинского облучения с участием ВОЗ, представителей профессиональных обществ, регуляторов, Минздрава РФ.

2. Провести анализ влияния разных схем финансирования на обоснование облучения и довести результаты до регуляторов в области медицины.

3. Выявить роль регулятора в обосновании медицинского облучения. Обучение регуляторов по вопросам медицинского облучения и увеличение их роли в процессе обоснования.

4. Совещание с участием преподавателей кафедр лучевой диагностики по вопросам обучения радиа-

ционной гигиене врачей-специалистов и студентов по медицине. Включить вопросы обучения радиационных технологов (рентгенолаборантов).

5. Организовать совещание на русском языке по вопросам контроля качества и дозиметрии в радиологии, с акцентом на организационные аспекты и обучение (теоретическое и практическое) специалистов (медицинских физиков или других специалистов, проводящих контроль качества при отсутствии медицинских физиков). Обсудить подготовку медицинских физиков, включение их в классификатор профессий.

6. Организовать обучение на русском языке по вопросам дозиметрии и учёта доз пациентов.

7. Обсудить использование измеримых величин, разработку РДУ и их использование.

8. Обсудить возможность применения системы аудита качества в лучевой диагностике.

9. Разработать информационные карточки для лечащих врачей и перевести их на разные языки.

Прошедшее совещание было не первым, подготовленным и проведенным МАГАТЭ. Целью подобных совещаний является усиление радиационной безопасности и улучшение качества радиологических исследований, повышение грамотности медицинского персонала и медицинских физиков, выявление проблем в отдельных странах и разработка дорожных карт, направленных на их решение, приведение национальных стандартов к международным и многое другое. Подобные совещания помогают в режиме живого общения оперативно выявлять недостатки и следовать международнопризнанным стандартам, одобренным МАГАТЭ.

Благодарности

Авторский коллектив выражает благодарность МАГАТЭ в лице организатора Жени Василевой, принимающей стороне в лице Лаззат Тогмагамбетовой за возможность участия в совещании и высокий уровень организации мероприятия.

**ССЫЛКИ НА ЭЛЕКТРОННЫЕ ИСТОЧНИКИ
ИНФОРМАЦИИ И НОРМАТИВНЫЕ БАЗЫ:**

1. <https://www.iaea.org> - сайт МАГАТЭ.

2. <https://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content/index.htm> - сайт по радиационной защите пациентов.
3. <https://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content/AdditionalResources/Training/index.htm> - Лекционные материалы МАГАТЭ.
4. https://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content/AdditionalResources/Information_material/index.htm - Плакаты по радиационной безопасности на разных языках.

**Technical Cooperation Meeting on Safety and Quality in Diagnostic Imaging within IAEA Project
RER9/135 – Strengthening Radiation Protection of Patients and Medical Exposure Control**

A.S. Krylov¹, A.V. Basarboliev², K.A. Sergunova²

1. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. E-mail: krilovas@rambler.ru.

2. Research and Practical Centre of Medical Radiology, Moscow Healthcare Department. Russia

A.S. Krylov – PhD Med., Radiologist, member of the European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANMMI);

A.V. Basarboliev – Head of the Clinical Audit Department;

K.A. Sergunova – Engineer, Deputy Head of the Roentgenological and Technical Control Department, Head of the Development of Monitoring Facilities and Technical Monitoring Department

From 10 to 13 October 2017 in Astana (Kazakhstan) a regional IAEA meeting on safety and quality in radiation diagnosis was held. The meeting was attended by 19 invited experts in radiology, radiation safety, and also by metrologists, medical physicists, representatives of regulatory authorities and commercial enterprises. The meeting was held in Russian and was, first of all, focused on the former Soviet countries. However, representatives of Bulgaria, Finland and Serbia also took part in the meeting. Reports of the IAEA specialists and invited experts were heard within 4 days. Each invited specialist presented two reports on pre-arranged topics. As a result of the meeting, the decision of the meeting and the plan for the next period was documented.

Key words: *medical irradiation, radiation safety, meeting, IAEA*

Л.А. Ильин

**«РАДОН: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИКЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ»
С.М. КИСЕЛЕВ, М.В. ЖУКОВСКИЙ, М.В. СТАМАТ, И.В. ЯРМОШЕНКО. – Москва: Из-во «ФГБУ
ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России». 2016.**

Облучение населения природными источниками излучения является одним из основных факторов радиационного воздействия окружающей среды на человека. За счет радона и продуктов его распада создается около половины общей дозы облучения населения от природных источников излучения. В ряде случаев облучение населения радоном в жилищах приводит к годовым значениям эффективной дозы, превышающей предел дозы для лиц, профессионально работающих с ионизирующим излучением. Анализ, проведенный НКДАР ООН по оценке риска здоровью при облучении радоном, показал, что от 10 до 14 % случаев рака легкого обусловлено облучением населения дочерними продуктами распада радона в жилищах. После курения облучение радоном является следующей основной причиной возникновения этого тяжелого заболевания. Все это послужило основанием для консолидации усилий международных организаций с целью изучения «радоновой проблемы» и выработки современных подходов к ее регулированию. В 2008 г. ВОЗ в рамках Международного радонового проекта проанализировала результаты эпидемиологических исследований, которые продемонстрировали статистически достоверный канцерогенный эффект воздействия радона при достаточно умеренных уровнях объемной активности (ОА) радиоактивного газа в жилищах. Новая информация, полученная на основе объединенного анализа данных исследований связи между риском развития рака легкого и облучением радоном в жилищах, выполненных в Европе и Северной Америке, свидетельствует в пользу отсутствия порога ОА, ниже которого радоновое облучение не представляет никакой опасности.

Данные обстоятельства послужили основой для совершенствования подходов, направленных на обеспечение радонобезопасности населения. В ноябре 2009 г. Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) опубликовала заявление по радону, в котором национальным регулирующим органам рекомендовано ужесточить в два раза нормативы по ОА радиоактивного газа в жилищах. В 2010 г. МКРЗ была выпущена Публикация 115 «Риск возникновения рака легкого при облучении радоном и продуктами его распада», в которой проведена переоценка показателей номинального риска заболеваемости раком легкого при облучении радоном. В 2014 г. в Публикации 126 МКРЗ «Радиологическая защита от радона» была изложена современная методология регулирования радоновой проблемы, в основу которой положен принцип оптимизации в управлении радоновым риском.

Регулированию ситуации облучения населения радоном, в связи с ее глобальностью и значимостью, уде-

лено особое внимание в новой редакции стандартов безопасности МАГАТЭ.

В соответствии с новыми рекомендациями МКРЗ и требованиями МАГАТЭ Европейская комиссия в 2014 г. выпустила новые Базовые стандарты безопасности, а также рекомендовала государствам-членам ЕС в течение четырех лет ввести в действие соответствующие национальные законы, отвечающие основным требованиям в области защиты населения от радона.

В России в ближайшей перспективе планируется переработка национальных регулирующих документов (НРБ и ОСПОРБ) по радиационной безопасности, которая инициирована выходом новых стандартов безопасности МАГАТЭ в 2014 г. Следуя международной практике, в эти документы необходимо внести изменения в части современных подходов в регулировании облучения населения от радона и его дочерних продуктов распада. В этом плане аналитическое рассмотрение изложенных в монографии современных рекомендаций международных организаций по радоновой проблеме, а также накопленного отечественного и зарубежного опыта в ее решении является своевременным ответом на запрос специалистов в области радиационной защиты населения от облучения природными источниками излучения.

Материалы, представленные в книге «Радон: от фундаментальных исследований к практике регулирования», подготовлены коллективом известных в стране и за рубежом специалистов, которые профессионально занимаются данной проблемой в разных ее аспектах на протяжении многих лет. Основными источниками информации для подготовки к изданию этой монографии послужили собственные наработки, материалы статей и регулирующих документов различных стран, в том числе и России, а также рекомендации международных конференций и совещаний. При этом важно отметить, что авторы принимали деятельное участие в работе не только международных форумов по данной проблеме, но и профильных комитетов МКРЗ, МАГАТЭ и ВОЗ.

Поэтому с полной уверенностью можно сказать, что страницы этой книги отражают современное видение радоновой проблемы, основанное на глубоких знаниях авторами всех ее аспектов, а представленные в ней материалы являются базовой основой, которая может быть использована для совершенствования современной отечественной радоновой стратегии. Актуальность подготовки данной публикации связана еще и с тем, что монографии по радоновой тематике на русском языке изданы более пятнадцати лет тому назад. Очевидно, что новые данные об опасности для населения радона при накоплении его в помещениях и принятие современных международных рекомендаций

в области защиты населения от его воздействия требуют обновления представленной в них информации.

Логика изложения представленной в книге информации позволяет разделить ее на две части. В первой – отражены исторические аспекты открытия радона и дочерних продуктов его распада, свойства радиоактивного газа, особенности его распределения и накопления в воздухе помещений, обсуждены эффекты воздействия радона на здоровье человека, изложены методические аспекты измерений радона и проведения обследований зданий и территорий на предмет выявления радоноопасных регионов. Материалы, представленные во второй части книги, отражают современное видение радоновой проблемы глазами регулятора, занимающегося вопросами обеспечения радиационной защиты населения от источников природного облучения. Развивая это направление, авторы излагают современные рекомендации международных организаций НКДАР ООН, МАГАТЭ, МКРЗ, ВОЗ, при этом уделяют основное внимание практическим аспектам их применения в странах Европы, США и Канады.

Особый интерес представляют материалы, изложенные в разделе «Отечественная практика регулирования защиты от облучения радоном», ценность которого определяется еще и тем, что они подготовлены специалистами, профессионально занимающимися вопросами регулирования этой проблемы в России. Отмечается, что в стране сложилась вполне гармоничная система нормативно-правового и инструктивно-методического обеспечения радиационной безопасности населения при воздействии природных источников излучения, которая является базовой основой для ее совершенствования в соответствии с современными международными рекомендациями. Осуществляются важные практические мероприятия: выявление групп населения, подвергающегося повышенному облучению радоном, обследование участков под строительство по критерию радоноопасности. На этой основе формируются базы данных, которые в сочетании с геолого-геофизической информацией по-

зволят в дальнейшем провести картирование территорий по радоноопасности и создать, в конечном итоге, атлас распределения естественной радиации по территории Российской Федерации.

Вместе с тем, авторами справедливо отмечается, что прогресс в создании нормативно-методических документов в сфере регулирования радоновой проблемы до настоящего времени значительно опережает действия по практической реализации мероприятий в этой области.

В завершающей книгу главе «Основные направления решения проблем ограничения облучения населения Российской Федерации радоном и дочерними продуктами его распада...» авторы предлагают подходы к совершенствованию регулирования облучения населения России радоном и дочерними продуктами его распада. В этом разделе сформулированы стратегические цели и методы их достижения с учетом новых научных данных и современного положения дел в области отечественного регулирования. Важно отметить мнение авторов о том, что реализация современной радоновой стратегии, учитывая ее комплексность и масштабы территории страны, во многом зависит не только от финансовых затрат, но от официально сформулированной на федеральном уровне позиции (по аналогии с позицией по вопросу табакокурения).

Монография написана в хорошем стиле, отличается последовательной и скрупулёзной манерой изложения рассматриваемой проблемы. Вместе с тем, стремление авторов придать каждой главе законченный характер иногда приводит к излишней детализации и повторению отдельных фрагментов текста.

Однако в целом, материалы данной книги представляют несомненный научный и практический интерес для широкого круга специалистов, занимающихся радоновой проблемой, а также для лиц, принимающих решения в области обеспечения радиационной защиты населения Российской Федерации от воздействия радона и сохранения здоровья граждан.

Академик РАН Л.А.Ильин

Kiselev S.M., Zhukovsky M.V., Stamat I.P., Yarmoshenko I.V. Radon: From fundamental research to regulation practice. – Moscow: Publishing house «FGBU SRC Burnasyan FMBC, FMBA of Russia», 2016.

L. A. Ilyin

К 95-ЛЕТИЮ Л.Д. ЛИНДЕНБРАТЕНА

3 ноября 2017 года исполнилось 95 лет Леониду Давидовичу Линденбратену, одному из самых выдающихся рентгенологов нашей страны. Он внес значительный вклад в развитие лучевой диагностики и воспитал не одно поколение врачей-рентгенологов.

Начало его профессиональной деятельности связано с Ленинградом: там он с 1941 по 1945 гг. учился в Высшем военно-морском медицинском училище при Военно-морской медицинской академии (ВММА). Во время учебы Леонид Давидович принимал участие в обороне Ленинграда. В сентябре 1945 г. он с отличием окончил ВММА, после чего был назначен главным рентгенологом Главного военно-морского госпиталя Северо-Балтийского флота в Таллине. В этой должности он состоял в 1946–1947 гг., после чего был переведен в ВММА в Ленинград. С октября 1947 до марта 1956 гг. Л.Д. Линденбратен работал рентгенологом в различных больницах Ленинграда. Большой практический опыт лег в основу ряда научных работ, написанных в 1950-е гг., в том числе, кандидатской диссертации, посвященной экспериментальному изучению всасывания контрастных веществ из плевральной и брюшной полостей (защита в 1950 г.). В 1954 г. была защищена докторская диссертация «Рентгенологическое исследование печени, желчного пузыря и желчных протоков».

С марта 1956 до июля 1959 гг. Леонид Давидович назначается старшим преподавателем кафедры рентгенологии ВММА, а после ликвидации ВММА – преподавателем, а затем заместителем начальника кафедры

рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В 1959 г. Л.Д. Линденбратен переезжает в Москву, где в июле 1959 г. его избирают заведующим кафедрой рентгенологии и радиологии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Леонид Давидович руководил кафедрой до 1991 г. За эти годы кафедра превратилась в одну из передовых и стала важным звеном в системе медицинского образования страны.

На базе кафедры были созданы дозиметрическая, ангиографическая и радиоизотопная лаборатории, первая в СССР маммологическая лаборатория.

В 1960 г. Л.Д. Линденбратен был утвержден в ученом звании профессора.

С 1963 по 1967 гг. он был деканом лечебного факультета и председателем Ученого совета института.

В 1979 г. Л.Д. Линденбратен утвержден редактором отдела «Лучевая диагностика» Большой медицинской энциклопедии. С 1990 по 2000 гг. Леонид Давидович был главным редактором журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность», с 2004 по 2011 гг. – главным редактором журнала «Радиология – практика». В 1996 г. он стал президентом Московского объединения медицинских радиологов, в должности которого состоял до 2004 г. В разные годы Леонид Давидович был членом президиума Всесоюзного и Всероссийского научных обществ рентгенологии и радиологии и членом президиума Всесоюзного общества гастроэнтерологов.

С 1995 г. Л.Д. Линденбратен работает в Научно-практическом центре медицинской радиологии – ведущем учреждении Москвы в сфере лучевой диагностики.

Основные направления его научной деятельности – диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей, оценка функции желчного пузыря; диагностика заболеваний органов грудной полости, в том числе хронического бронхита, плеврита, рака легкого, поражений диафрагмы; ранняя диагностика злокачественных опухолей, в том числе молочной железы.

Огромный вклад Леонида Давидовича в медицину и медицинскую радиологию заключается в подготовке и воспитании кадров. Под его началом были защищены 20 докторских и 80 кандидатских диссертаций. Можно смело сказать, что не одно поколение рентгенологов выросло под началом Леонида Давидовича. Более того, по учебникам, подготовленным им, и теперь учатся все студенты медицинских вузов нашей страны.

Научные публикации Л.Д. Линденбратена насчитывают более 500 наименований, он является автором 40 монографий, руководств и учебников.

Леонид Давидович награжден орденами Красной Звезды и Отечественной войны 2-ой степени, медалями «За оборону Ленинграда», «За боевые заслуги», 7 памятливыми медалями и 5 почетными грамотами за многолетнюю лечебную, педагогическую и научную деятельность, 8 почетными премиями, медалями, нагрудными знаками, дипломами за труды в области медицинской радиологии, имеет благодарность от мэра г. Москвы С.С. Собянина (2016 г.).

Сердечно поздравляем Леонида Давидовича с 95-летием и желаем здоровья и энергии!

Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы

Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

**УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»
В 2017 ГОДУ**

Радиационная биология

К.В. Белокопытова, О.В. Беляев, В.Н. Гаевский, В.Б. Наркевич, В.С. Кудрин, Е.А. Красавин, А.С. Базян. Динамика нейромедиаторного обмена у крыс в поздние сроки после облучения гамма-квантами ^{60}Co . 62. № 2. С. 5–12.

И.К. Беляев, А.С. Самойлов, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение I: Метаболизм $^{239}\text{PuO}_2$ при интратрахеальном введении. 62. № 1. С. 12–19.

М.В. Бибилова, И.А. Спиридонова, А.Ф. Корыстова, Л.Н. Кублик, М.Х. Левитман, В.В. Шапошников, Ю.Н. Корыстов. Экстракт гриба *Lecanicillium lecanii* подавляет радиационный апоптоз тимоцитов. 62. № 3. С. 13–16.

Abel Julio Gonzalez. The Dose and Dose-Rate Efficiency Factor (DDREF): Unneeded, Controversial and Epistemologically Questionable. Абель Хулио Гонзалес. Коэффициент эффективности (DDREF) дозы и мощности доз: ненужные, спорные и противоречивые вопросы. 62. № 2. С. 13–27.

Е.С. Жорова, И.К. Беляев, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко, В.П. Сапрыкин, А.С. Самойлов. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение II. Патология в легких крыс, индуцированная интратрахеальным введением диоксида плутония-239. 62. № 6. С. 12–20.

В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, Ю.Б. Дешевой, А.В. Лырщикова, О.А. Добрынина, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Б.Б. Мороз. Трансплантация аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при тяжелых местных лучевых поражениях кожи, вызванных действием рентгеновского излучения. 62. № 1. С. 5–11.

С.Н. Лукьянова, В.В. Уйба. Терапия экспериментальных невродов у кроликов с помощью электромагнитного поля в сравнении с факторами электрической и химической природы. 62. № 3. С. 5–16.

Э.Р. Нагиев, С.Э. Нагиева, Ф.Э. Исмаилова. Исследование содержания уридилловых нуклеотидов и активности аспартаткарбамоилтрансферазы в тканях облученных крыс. 62. № 4. С. 5–10.

М.Д. Пронкевич, Е.С. Евстратова, С.В. Белкина, Ю.Н. Анохин, В.Г. Петин. Сравнение эффектов комбинированных воздействий гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином на дрожжевые клетки и клетки млекопитающих. 62. № 6. С. 21–27.

Н.В. Сгибнева, В.П. Федоров, О.П. Гундарова, Н.В. Маслов. Пластичность нейронов сенсомоторной коры в условиях повышенного радиационного фона. 62. № 1. С. 20–26.

С.В. Татаркин, А.В. Шафиркин, М.Ю. Баранцева, С.М. Иванова, С.В. Ворожцова, Л.Н. Татаркина, А.Ч. Хуршут, В.Н. Безгрешнов. Биоэффект воздействия отрицательно заряженных ионов воздуха на протекание

восстановительных процессов в организме после гамма-облучения. 62. № 4. С. 5–11.

В.Г. Шуватова, А.П. Кувырченкова, Ю.П. Семочкина, Е.Ю. Москалева. Радиосенсибилизация опухолевых стволовых клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 с помощью никлозамида. 62. № 6. С. 5–11.

Радиационная безопасность

О.А. Кочетков, Е.А. Иванов, Д.А. Шаров. Радиологические аспекты обращения с жидкими радиоактивными отходами атомных станций. 62. № 6. С. 34–38.

П.А. Блохин, А.А. Самойлов. Радиобиологическое обоснование контроля содержания радионуклидов в контексте обеспечения долговременной безопасности пунктов временного хранения в Губе Андреева на Кольском полуострове. 62. № 4. С. 17–23.

С.В. Осовец. Теоретическая оценка функции риска и коэффициента общей смертности на основании распределения Вейбулла. 62. № 2. С. 35–37.

А.М. Скоробогатов, М.Г. Герменчук, А.В. Симонов, О.М. Жукова, О.Н. Апанасюк, Ю.Н. Голиков, Т.А. Буланцева, Л.Ю. Лупач. Об установлении границ зон радиоактивного загрязнения в результате крупных радиационных аварий. Сообщение I. Ретроспективный анализ опыта зонирования при аварии на ЧАЭС. 62. № 5. С. 11–20.

А.М. Скоробогатов, М.Г. Герменчук, А.В. Симонов, О.М. Жукова, О.Н. Апанасюк. Об установлении границ зон радиоактивного загрязнения в результате крупных радиационных аварий. Сообщение II. Принципиальный подход. 62. № 6. С. 28–33.

М.Э. Сокольников, В.В. Востротин, А.В. Ефимов, Е.К. Василенко, С.А. Романов. Пожизненный риск смерти от рака легкого при ингаляции плутония-239. 62. № 1. С. 20–26.

В.И. Тельнов, Ф.Д. Третьяков, П.В. Окатенко. Инкорпорация плутония-239 и сокращение продолжительности жизни у работников ПО «Маяк» при опухолевых и неопухолевых причинах смерти. 62. № 2. С. 28–34.

V.V. Uiba, M.K. Sneve, A.S. Samoylov, N.K. Shandala, A.V. Simakov, S.M. Kiselev, K. Siegien-Iwaniuk, M.P. Semenova, Y.S. Belskikh, V.P. Kryuchkov, K.A. Chizhov, G.M. Smith. Regulation of the Spent Nuclear Fuel Management at the Andreeva Bay Site for Temporary Storage on the Kola Peninsula. 62. № 4. P. 12–16.

Н.К. Шандала, А.М. Маренный, Д.В. Исаев, А.В. Титов, С.М. Киселев, М.П. Семенова, Н.А. Нефедов, В.И. Астафуров, Л.А. Журавлева, М.А. Маренный, Е.А. Хохлова, В.В. Уйба. Радиационная обстановка на рабочих местах персонала наземных объектов Приаргунского производственного горно-химического объединения. 62. № 5. С. 21–27.

Радиационная медицина

В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, М.А. Максютков, В.В. Кашеев, С.В. Карпенко, К.А. Туманов, А.М. Корело, Е.В. Кочергина, О.К. Власов, Н.В. Шукина, С.С. Ловачев. Радиационный риск заболеваемости гипертониями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. 62. № 1. С. 32–37.

В.Ю. Нугис, А.Ю. Бушманов, М.Г. Козлова, О.А. Тихонова. Цитогенетическая индексация дозы облучения примерно через 30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС. 62. № 3. С. 26–32.

В.И. Рубцов, В.Н. Клочков, А.Ю. Нефедов, Л.И. Тюнеева, Е.В. Клочкова, А.Б. Требухин. Организация индивидуальной защиты персонала при проведении диагностических и лечебных процедур с использованием радионуклидных и генерирующих источников ионизирующего излучения. 62. № 5. С. 28–32.

С.В. Царев, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, С.М. Швец, В.Л. Присяжнюк, М.Ф. Никонова, С.В. Климова, С.М. Киселев, О.Е. Ким. Распространенность, структура и особенности аллерго- и иммунопатологии персонала предприятия по обращению с радиоактивными отходами. 62. № 3. С. 17–25.

Радиационная эпидемиология

В.В. Уйба, А.В. Гурьев, А.Р. Туков, А.Ю. Бушманов, М.Ю. Калинина, А.И. Антоненков, С.А. Афонин, А.С. Немков, Н.В. Капитонова. Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций госкорпорации «Росатом». 62. № 1. С. 38–43.

Неионизирующее излучение

Ю.Г. Григорьев, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Н.И. Хорсева. Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия. 62. № 2. С. 39–46.

Лучевая диагностика

Н.А. Акрамова, Ю.М. Ходжибекова. Сонография в диагностике перелома костей челюстно-лицевой области. 62. № 4. С. 24–30.

В.Е. Зайчик, Г.А. Давыдов. Рентгенофлюоресцентный анализ в диагностике рака щитовидной железы. 62. № 6. С. 39–45.

А.Д. Рыжков, А.С. Крылов, С.В. Ширяев, Я.А. Щипахина, Н.В. Кочергина. Преимущество комбинированной ОФЭКТ/КТ в диагностике метастазов в костях. 62. № 5. С. 33–39.

Лучевая терапия

М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, С.А. Калинин, М.В. Петерс, О.И. Авсюкова, В.А. Романов, А.Д. Панахов, В.Б. Матвеев. Безопасность спасительной цисэктомии после неудачи органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. 62. № 1. С. 44–48.

Ю.А. Кураченко, Ю.Г. Забарянский, Е.А. Онищук. Применение фотонейтронов для лучевой терапии. 62. № 3. С. 33–41.

Е.В. Филатова, О.Н. Ломанова, П.В. Филатов, А.А. Жеравин. Коррекция между радиотерапевтической дозой на лимфоидные опухоли средостения и дозой на сердечно-сосудистую систему при использовании системы контроля дыхания пациента. 62. № 5. С. 40–46.

Ядерная медицина

Ю.В. Лысак, М.О. Гончаров, Б.Я. Наркевич, С.В. Ширяев. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии. 62. № 1. С. 49–55.

А.А. Станжевский, Н.А. Костеников, О.Е. Клементьева, О.Ю. Миролубова, Е.Г. Кованько, В.Ф. Дубровская, Ю.Р. Илющенко, О.В. Клестова. Возможности использования «Натрия фторида, ^{18}F » для диагностики опухолей в костях методом позитронной эмиссионной томографии (экспериментальные исследования). 62. № 6. С. 46–50.

Э.А. Хачирова, Л.Е. Самойленко, О.П. Шевченко. Влияние коррекции поглощения гамма-излучения при исследовании перфузии миокарда методом ОФЭКТ/КТ. 62. № 6. С. 51–57.

В.И. Чернов, О.Д. Брагина, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, М.С. Ларькина, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.С. Скуридин. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей. 62. № 3. С. 42–49.

Радиационная физика, техника и дозиметрия

В.А. Климанов, Ж.Ж. Галяутдинова, Н.Н. Могиленец, В.В. Смирнов. Реконструкция действующего спектра тормозного излучения медицинских линейных ускорителей электронов по глубинным распределениям дозы в водном фантоме. 62. № 5. С. 47–51.

Обзор

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков. Риск рака щитовидной железы после воздействия ^{131}I : объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 2. Обзор методов внутренней дозиметрии и определения поглощенной дозы облучения щитовидной железы. 62. № 4. С. 31–65.

О.К. Курпешев, J. van der Zee. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей: методики, термометрия, аппаратура. 62. № 5. С. 52–63.

А.А. Ларенков, Г.Е. Кодина. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -PSMA ингибиторами и их фармразработка. 62. № 6. С. 58–74.

Ушаков И.Б., Васин М.В. Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрмер в космических полетах. 62. № 4. С. 66–78.

С. Харина, Т.А. Полетаева, А.К. Кондакова, Д.Ю. Мосин, А.Э. Никитин, И.А. Знаменский. Ядерная медицина в диагностике ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом второго типа. 62. № 1. С. 56–64.

Дискуссия

А.Н. Котеров. К письму в редакцию С.В. Яргина «О перестройках *RET/PTC* в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС. 62. № 2. С. 53–65.

А.Н. Котеров. К статье В. Рюм, Г. Волощак, Р. Шор, Т.В. Азизовой и соавт. «Эффекты дозы и мощности дозы ионизирующего излучения – дискуссия с позиции радиологической защиты». 62. № 3. С. 76–77.

В. Рюм, Г. Волощак, Р. Шор, Т.В. Азизова, Б. Гроше, О. Нива, С. Акиба, Т. Оно, К. Сузуки, Т. Ивасаки, Н. Бан,

М. Кай, К. Клемен, С. Буфлер, Х. Тома, Н. Хамада. Эффекты дозы и мощности дозы ионизирующего излучения – дискуссия с позиции радиологической защиты. 62. № 3. С. 50–75.

Л.М. Рождественский. Острые вопросы обеспечения радиационной безопасности при радиационных авариях: радиобиологическое, радиационно-медицинское и организационное обеспечение мер противодействия при аварии на Чернобыльской АЭС. 62. № 2. С. 66–70.

С.В. Яргин. О перестройках *RET/PTC* в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС. 62. № 2. С. 47–52.

В.А. Лисин. Оценка терапевтического фактора выигрыша в нейтронной терапии на основе линейно-квадратичной модели. 62. № 1. С. 65–69.

Рецензии

Л.П. Жаворонков, В.Г. Петин. Рецензия на книгу «*Dosimetry in Bioelectromagnetics*» Ed. by M. Markov. – Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group. 2017. 428 pp. 62. № 5. С. 64–66.

Л.А. Ильин. Предисловие к книге «Радон: От фундаментальных исследований к практике регулирования». С.М. Киселев, М.В. Жуковский, М.В. Стамат, И.В. Ярмошенко. – М.: Изд-во «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2016. 62. № 6. С. 78–79.

Хроника

А.П. Бирюков, Ю.С. Романко. Международная научно-практическая конференция «Радиобиологические основы лучевой терапии». Обнинск, Калужская область, С. 79–80. 62. № 2. С. 35–37.

А.С. Крылов, А.В. Басарболиев, К.А. Сергунова. Региональное совещание МАГАТЭ по обеспечению безопасности и качества в лучевой диагностике в рамках регионального проекта RER 9/135 «Укрепление радиационной защиты пациентов и контроль медицинского облучения». Астана, Казахстан, 10–13 октября 2017 г. 62. № 6. С. 75–77.

С.М. Маммаев, Э.Р. Нагиев, Р.К. Шахбанов. Дагестанскому государственному медицинскому университету в 2017 г. исполняется 85 лет. 62. № 5. С. 69–72.

А.С. Самойлов. Федеральному медико-биологическому агентству – 70 лет. 62. № 5. С. 67–68.

В.В. Уйба, А.В. Аклев, Т.В. Азизова, С.А. Гераськин, В.К. Иванов, Д.Ф. Ильясов, Л.А. Карпикова, А.Н. Котеров, А.И. Крышев, С.Г. Михеенко, С.А. Романов, В.Ю. Усольцев, С.М. Шинкарев. Итоги 64-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 29 мая – 2 июня 2017 г.)

В помощь практическому врачу

А.Н. Башков, Ж.В. Шейх, С.В. Чолакян, Е.А. Ионова, В.И. Дога, М.А. Шабалин, О.О. Григорьева. Случай воспалительной миофибробластической опухоли брыжейки тонкой кишки с выраженным жировым компонентом. 62. № 2. С. 79–82.

А.Ю. Бушманов, Ю.Д. Удалов, Н.Н. Рыжман, В.А. Башарин, С.В. Воронин, М.А. Карамуллин,

А.В. Язенок, А.С. Кретов, И.В. Власова. Система организации экспертизы связи заболеваний, инвалидности и смертности с воздействием радиационных факторов. 62. № 4. С. 81–86.

А.С. Крылов, А.Б. Блудов, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров. ОФЭКТ/РКТ в диагностике болезни Педжета (клинический случай). 62. № 3. С. 78–83.

Э.Р. Мусаев, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, А.В. Польшовский, А.О. Расулов, В.Ф. Царюк, Н.А. Кочура, Е.А. Сушенцов, Ю.Э. Сураева. Случай успешного лечения рецидива рака прямой кишки с инвазией в крестец (клиническое наблюдение). 62. № 2. С. 71–78.

Юбилей

К 80-летию Р.М. Алексахина. 62. № 1. С. 65–69.

К 70-летию П.К. Казымбета. 62. № 5. С. 84.

К 90-летию Е.И. Комарова. 62. № 1. С. 72.

К 80-летию И.П. Коренкова. 62. № 4. С. 87–88.

К 90-летию Н.А. Кошурниковой. 62. № 1. С. 73.

К 90-летию В.С. Кушневой. 62. № 2. С. 83–84.

К 95-летию Л.Д. Линденбрата. 62. № 6. С. 80–81.

Некролог

Памяти И.А. Лихтарева. 62. № 1. С. 74–76.

Памяти В.А. Костылева. 62. № 1. С. 77.

Новые книги

Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. Т. I. 912 с.

Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. Т. II. 804 с.

Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник, 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2017. 176 с.

С.М. Киселев, М.В. Жуковский, М.В. Стамат, И.В. Ярмошенко. Радон: От фундаментальных исследований к практике регулирования. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. 62. № 6 на 3-й стр. обложки журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность».

Библиография

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на русском языке). 62. № 1. С. 78–81.

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на английском языке). 62. № 1. С. 82–84.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2017 году. 62. № 6. С. 82–84.