

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

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2018

Том 63

№ 1

Периодический научный журнал. Издаётся 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. Демин – 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; 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., Санкт-Петербург; 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., академик РАН;
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., Армения;
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; Г.М. Румянцев – 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>

Журнал размещен на сайте Научной электронной библиотеки:
<https://elibrary.ru>

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 12.02.2018. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,5 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. Kotegov – Dr. Sc. Biol.;
M. Markov – Prof., USA; 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.; 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., Academician of RAS;
P. K. Kazymbet – Dr. Sc. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sc. Med., Prof., 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 journal is posted on <https://elibrary.ru>

The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814

Signed to print 12.02.2018. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC

123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2018

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных <i>А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков</i>
	28	Влияние ^3H-тимидина на индукцию двунитевых разрывов ДНК в мезенхимальных стволовых клетках человека <i>Н.Ю. Воробьева, В.В. Уйба, О.А. Кочетков, Т.А. Астрелина, М.В. Пустовалова, А.К. Грехова, Т.М. Блохина, Е.И. Яшкина, Д.И. Кабанов, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова, И.В. Кобзева, А.Н. Осипов</i>
	35	Исследование влияния факторов кондиционной среды, полученной при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи у крыс <i>А.А. Темнов, Т.А. Астрелина, К.А. Рогов, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, А.В. Лырищикова, Ю.Б. Дешевой, О.А. Добрынина, А.В. Мелерзанов, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Б.Б. Мороз</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	40	Радиационная обстановка на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината и прилегающих территориях. Сообщение I <i>П.К. Казымбет, М.М. Бахтин, Е.Т. Кашкинбаев, Д. Джанабаев, Ж.С. Даутбаева, М.К. Шарипов</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	48	Применение рентгенологического метода исследования в предоперационном планировании пациентов с веногенной эректильной дисфункцией <i>П.С. Кызласов, Ю.Д. Удалов, А.Г. Мартов, А.Н. Баишков, А.А. Кажера, Е.А. Гринь, И.Н. Орлов, Б.Г. Касымов, М.В. Забелин</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	53	Возможности использования «натрия фторида, ^{18}F» при неопухолевых поражениях костной ткани (экспериментальное исследование) <i>Н.А. Костеников, О.Ю. Миролюбова, В.Ф. Дубровская, О.В. Клестова, Е.Г. Кованько, Н.Н. Изотова, Ю.Р. Илющенко, А.А. Станжевский</i>
ОБЗОР	57	Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии <i>О.К. Курпешев, J. van der Zee</i>
НЕИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ	78	Экспериментально-теоретические исследования закономерностей электроакустических импедансных характеристик головного мозга биологических объектов <i>С.П. Драган, А.С. Прокофьева, О.А. Григорьев, Е.А. Кондратьева, А.Д. Котляр-Шапилов, Д.Б. Комаров</i>
РЕЦЕНЗИЯ	83	Рецензия на книгу: Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич. Радиационная гигиена. – ИГ «ГЭОТАР-Медиа», 2017 <i>И.Г. Тарутин</i>
ХРОНИКА	86	Итоги работы Международной научно-практической конференции «Ядерная медицина и лучевая терапия». Отрасль ждет прорыв. Москва, 7 декабря 2017 г. <i>А.Ю. Бушманов</i>
ЮБИЛЕЙ	87	К 90-летию Л.А. Ильина

CONTENTS № 1 – 2018

RADIATION BIOLOGY	5	The Relationship between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data <i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, E.S. Zubenkova, A.A. Wainson, A.P. Biryukov</i>
	28	³H-Thymidine Influence on DNA Double Strand Breaks Induction in Cultured Human Mesenchymal Stem Cells <i>N.Yu. Vorobyeva, V.V. Uyba, O.A. Kochetkov, T.A. Astrelina, M.V. Pustovalova, A.K. Grekhova, T.M. Blokhina, E.I. Yashkina, D.I. Kabanov, V.A. Nikitina, Yu.B. Suchkova, I.V. Kobzeva, A.N. Osipov</i>
	35	Investigation of the Influence of the Conditioning Medium Factors Obtained During the Cultivation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on the Course of Severe Local Radiation Injuries of Skin in Rats <i>A.A. Temnov, T.A. Astrelina, K.A. Rogov, V.G. Lebedev, T.A. Nasonova, A.V. Lyrschikova, Y.B. Deshevoy, O.A. Dobrynina, A.V. Melerzanov, A.S. Samoylov, A.Yu. Bushmanov, B.B. Moroz</i>
RADIATION SAFETY	40	Radiation Situation at the Tailing Dump of the Stepnogorsk Mining-Chemical Combine and Adjacent Territories. Message I <i>P.K. Kazymbet, M.M. Bakhtin, E.T. Kashkinbaev, D. Janabaev, Zh.S. Dautbaeva, M.K. Sharipov</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	48	The Use of Radiographic Method of Investigation in the Preoperative Planning of Patients with Venogenic Erectile Dysfunction <i>P.S. Kyzlasov, Yu.D. Udalov, A.G. Martov, A.N. Bashkov, A.A. Kazhera, E.A. Grin, I.N. Orlov, B.G. Kassymov, M.V. Zabelin</i>
NUCLEAR MEDICINE	53	The Possibility of Using the Sodium-Fluoride, ¹⁸F at Non-Neoplastic Lesions of Bone Tissue (Experimental Study) <i>N.A. Kostenikov, V.F. Dubrovskaya, O.Yu. Mirolubova, O.V. Klestova, E.G. Kovan'ko, N.N. Izotova, Yu.R. Ilushchenko, A.A. Stanzhevsky</i>
REVIEW	57	Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology <i>O.K. Kurpeshev, J. van der Zee</i>
NON-IONIZING RADIATION	78	Experimental-Theoretical Research of Laws and Electroacoustic Impedance Characteristics of the Brain of Biological Objects <i>S.P. Dragan, A.S. Prokofyeva, O.A. Grigoriev, E.A. Kondratyeva, A.D. Kotlyar-Shapiro, D.B. Komarov</i>
REVIEW	83	Book review. L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich. Radiation Hygiene. – GEOTAR-Media, 2017. <i>I.G. Tarutin</i>
CHRONICLE	86	The Outcomes of the International Conference on Nuclear Medicine: Industry Is Waiting for a Breakthrough <i>A.Yu. Bushmanov</i>
JUBILEE	87	On the 90th Anniversary of L.A. Ilyin

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, Э.С. Зубенкова¹, А.А. Вайнсон^{1,2}, А.П. Бирюков¹**СООТНОШЕНИЕ ВОЗРАСТОВ ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ (МЫШЕЙ, КРЫС, ХОМЯЧКОВ И СОБАК) И ЧЕЛОВЕКА: АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ ПРОБЛЕМЫ ВОЗРАСТНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И АНАЛИЗ ОПУБЛИКОВАННЫХ ДАННЫХ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govorilga@inbox.ru;
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

А.Н. Котеров – зав. лабораторией, д.б.н.; Л.Н. Ушенкова – в.н.с., к.б.н.; Э.С. Зубенкова – в.н.с., к.б.н.;
А.А. Вайнсон – руководитель группы, д.б.н., проф.; А.П. Бирюков – зав. отделом, д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Обзорно-синтетическое исследование опубликованных данных по соотношению возрастов наиболее часто используемых лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека для получения формульных зависимостей и калибровочных кривых.

Обоснование: Работа является преамбулой для более обширного анализа данных о возрастной радиочувствительности животных применительно к экстраполяции на человека выявленных закономерностей. Представленный вводный обзор истории исследований в этой области показал, что основные работы были выполнены в 1950–1960-х гг. и, частично, в 1970-х гг., а полученные результаты почти ничего не дали для практической радиационной медицины и радиационной безопасности. Исследований зависимости радиочувствительности от возраста человека при общем облучении в значительных дозах практически не было обнаружено, хотя такие данные и важны из-за перманентной угрозы ядерных инцидентов и терроризма. В связи с этим, количественное перенесение зависимостей, выявленных для различных видов животных, на ситуацию с острым облучением человека продолжает оставаться актуальным. В полном виде это не было выполнено до сих пор, что показал анализ источников, в том числе документов НКДАР, МКРЗ, ВОЗ и др.

Материал и методы: Для расчетов и обобщающего анализа использовали данные о физиологических возрастных периодах и их границах для животных и человека, опубликованные в весомых научных источниках. На основе извлеченных значений (из таблиц и диаграммы оригиналов), с помощью программ IBM SPSS и Statistica выведена формула для «табельных» зависимостей «возраст животного – возраст человека» и построен соответствующий калибровочный график. Использовали данные как прямого, так и косвенного характера. В первом случае (мыши, крысы, собаки) – из работ, в которых непосредственно сопоставлялись возрастные периоды животных и человека, во втором (мыши, крысы, хомячки) – когда количественные сведения о том или ином возрастном периоде для животного дали возможность провести собственное сопоставление его с аналогичным периодом жизни человека.

Результаты: Выведены «стандартные» формулы и получены «табельные» калибровочные кривые, позволяющие сопоставить возраст мышей, крыс, хомячков и собак с возрастом человека. Параллельно выяснилось, что множество находящихся в англо- и русскоязычном Интернете так называемых «калькуляторов», позволяющих, по утверждениям их разработчиков, переводить возраст практически любого животного в возраст человека, дают при сравнительных оценках с обнаруженными на основе научных данных зависимостями не совпадающие результаты (разница до 20–60 %).

Выводы. Полученные данные заполняют имевшиеся научные пробелы, создавая предпосылки как для сопоставления параметров возрастной радиочувствительности лабораторных животных и человека (что важно на современном этапе для радиационной безопасности), так и для использования в других экспериментальных областях медико-биологических дисциплин. На основе рассмотренных в работе соответствующих подходов к проблеме, возможно аналогичное выведение соотношений для возраста любого иного животного и человека.

Ключевые слова: соотношение возраст животного – возраст человека, мыши, крысы, хомячки, собаки, возрастная радиочувствительность

Поступила: 21.11.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

1. Введение: краткий исторический очерк исследований зависимости радиочувствительности от возраста и формулирование цели работы***Мыши и крысы как основные экспериментальные объекты исследований лучевых эффектов***

Исследования на животных с целью изучения физиологических состояний и патологий у человека, согласно [1, 2], известны еще с V в. до н.э.; с тех пор в этом плане использовались сотни различных видов [2]. Первым животным объектом для систематических работ, судя по источнику [3], являлись крысы, применение которых в собственно научных целях известно еще с 16 в., но весьма многие изыскания проводились и на других специально разводимых животных, в частности, еще с 18 в. [4] на мышах [2, 4]. В настоящий период (2010 г. [4] и 2013 г. [3]) именно мыши и крысы выступают как основные лабораторные живот-

ные, составляя 59 % [4] и 18–20 % [3–5] соответственно от общего числа млекопитающих, используемых в эксперименте¹. (В российском руководстве от 2010 г. [6] приведена подробная история становления лабораторного животноводства в СССР, включая соответствующие правительственные документы.)

Нет необходимости упоминать, что для моделирования лучевых эффектов мыши и крысы также являются наиболее распространенными животными объектами. Подобная ситуация имела место как ранее (см. в [7, 8]), так и в настоящее время, идет ли речь о лучевой болезни [9–11], радиационном канцерогенезе [12, 13] или других радиационно-обусловленных тканевых (то есть детерминированных) [14, 15] либо стохастических (раки, лейкозы, наследственные генетические нарушения [16, 17]) эффектах.

¹ Согласно источнику [4], в 1950–2010 гг. кролики в общем пуле лабораторных животных составили 3 %, а собаки и кошки суммарно, равно как и обезьяны, менее 1 %.

История исследований возрастной радиочувствительности

Мыши и крысы являлись первыми и доныне так и остались основными объектами изучения возрастной радиочувствительности. Исходные работы по дифференциации тех или иных лучевых реакций у новорожденных либо молодых животных, с одной стороны, и более зрелых особей, с другой, известны еще с начала 20 в. (к примеру, эффекты воздействия ^{226}Ra на мышей возрастом 1 мес и 3–4 мес в работе Z.L. Danys от 1903 г.; см. монографию [18]). Однако начало исследованиям собственно возрастно-зависимой радиочувствительности было положено опытами на мышах Furth J., Furth O.B., 1936 [19] и Quastler H., 1945 [20]². Далее, в рамках отчета по Манхэттенскому проекту, R.E. Zirkle с сотрудниками в 1946 г. опубликовали данные для LD₅₀ после рентгеновского облучения мышей в возрасте на момент воздействия от 1,5 до 12 мес (цитировано по [22]). В 1947 г., в Москве, на Юбилейной сессии Института рентгенологии и радиологии Министерства здравоохранения СССР, К.А. Москачева сообщила, что новорожденные мышата и крысята погибают в более поздние сроки после облучения их «сравнительно большими» дозами рентгеновских лучей (1000–2000 Р), чем взрослые животные (цитировано по [18]).

Затем, преимущественно на протяжении 1950–1960-х гг., и, много менее, в 1970-х гг., были получены основные экспериментальные данные о влиянии возраста при облучении на те или иные показатели общей радиочувствительности при остром [18, 21, 23–35], фракционированном [22, 36, 37] и, в отдельных случаях, локальном [38, 39] облучении мышей, крыс, хомячков, собак и некоторых других животных³. Более поздние публикации по теме – единичны [40–44]⁴. Как, собственно, и работы после 1960-х гг., которых неизмеримо меньше, чем для 1950–1960-х гг.⁵

² В работе Quastler H., 1945 [20] (которая недоступна), судя по более поздним источникам на тему [18, 21], автор отобразил даже кривую зависимости продолжительности жизни мышей от возраста на момент облучения.

³ Мы располагаем, вероятно, практически полной библиографией экспериментальных и (судя по всему) основных эпидемиологических работ на тему возрастной радиочувствительности за период последних 60–70 лет. Это порядка 60 публикаций только для опытов на животных. Поэтому выше были приведены лишь отдельные ссылки, которые или наиболее цитируются, или же репрезентативны для опытов на менее распространенных биологических объектах.

⁴ Здесь перечислены все нам известные ссылки для экспериментальных работ.

⁵ Надо отметить значительный вклад отечественных исследователей на самых ранних этапах, уже в 1940–1950-х гг. (сообщение К.А. Москачевой от 1947 г. [18] упоминалось выше), причем в весьма законченной форме [18, 23–25]. Эти старые русскоязычные работы, в отличие от столь же старых основополагающих англоязычных [20, 21, 26, 27], в последний раз цитировались даже в отечественных источниках, по нашим данным, в 1960–1970-х гг. [18, 28, 35], или же цитат не обнаружено вообще (публикации выявлены по PubMed [24, 25, 29]). Мы надеемся, что приоритет, по крайней мере, А.М. Русанова (1955 г.), осуществившего исследование возрастной радиочувствительности на большом количестве белых мышей [23], а также В.В. Холина (1956 г.), проделавшего то же самое с крысами [24, 25], будет отражен нами и в другой публикации.

Некоторые данные 1959 г. [27] и 1969 г. [37] для мышей, вместе с соответствующими кривыми зависимости показателей радиочувствительности от возраста на момент лучевого воздействия, вошли во все четыре издания пособия по радиобиологии человека и животных (Ярмоненко С.П., 1977–1988; см. в последнем издании Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. 2004 [7]), но – без каких-либо изменений и дополнений после первого выпуска 1977 г. В других отечественных пособиях последних десятилетий по медико-биологическим эффектам радиации, которые мы называть не станем, никаких конкретных данных такого рода нет ни для животных, ни для человека.

Таким образом, можно говорить, что исследования зависимости показателей общей радиочувствительности (LD₅₀, средней продолжительности жизни, радиостойчивости системы гемопоэза, слизистой кишечника и др.) от возраста на момент облучения закончились порядка 40–50 лет назад и, по всей видимости, почти ничего не дали для практической радиационной медицины и радиационной безопасности. Здесь не представляется уместным подробное рассмотрение данного вопроса; это – тема отдельного исследования. Скажем только, что и медицинские/эпидемиологические работы в указанной области не дали исчерпывающих результатов. Подобные работы сводились преимущественно к анализу LD₅₀, вкуче с другими «острыми» показателями, для выживших после атомных бомбардировок [45–51] и радиационных инцидентов [49, 51], а также к анализу состояния пациентов после лучевой терапии [18, 51]. Но полученные данные оказались недостаточными и, нередко, противоречивыми [52] (см. также в качестве обзора документ консультативной группы по эффектам ионизирующего излучения из США [53])⁶.

В результате к настоящему моменту даже в фундаментальных пособиях⁷, руководствах, монографиях, документах международных организаций и других источниках по эффектам острого облучения на людей (к примеру, [8, 15, 46, 49, 51–53, 55–57]) практически нельзя найти каких-либо количественных реперов названного плана. В лучшем случае приводятся общие фразы типа: «Можно заключить только, что очень молодые и старые [индивидуумы] проявляют симптомы детерминированных [эффектов] при несколько меньших дозах, чем здоровые люди в возрасте 25–65 лет» (здесь и далее перевод мой. – А.К.) [52]⁸. В НКДАР-1988 [46] (это, по всем признакам, последний документ ко-

⁶ К этому можно привести высказывание из публикации 1965 г. [30], отразившей результаты зарубежного совещания (Fowler J.F., 1963 [30]): «Уместно отметить также эмпирически найденное правило радиотерапевтов, согласно которому дозы рентгеновского облучения для очень молодых и очень старых больных должны быть примерно на 20 % (Tudway R.C., 1962 [54]) ниже лечебных доз для больных среднего возраста». Сомнительно, что в настоящее время что-то кардинально изменилось в этом плане.

⁷ Кроме, как сказано, учебника Ярмоненко С.П., 1977–1988 и Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., 2004 [7].

⁸ ‘One can conclude only that the very young and the elderly will experience most deterministic symptoms at somewhat lower doses than healthy people between ages 20 and 65’ [52].

митета, в котором были подробно рассмотрены LD₅₀ и сходные показатели острых лучевых эффектов у человека) в соответствующем разделе есть только следующая информация: «Из экстраполяции от животных на человека следует, что LD₅₀ при рождении ниже, чем для зрелого возраста с фактором 2; значение для взрослых, вероятно достигается с началом пубертатного периода, с последующей минимальной величиной для старых [индивидуумов]»⁹. Данные утверждения не совсем отвечали действительности уже в 1988 г., если брать исследования не только на мышах, но и на других животных, к примеру, крысах [18, 28–31] и хомяках [33]. Но это уже иная тема.

Возрастание вероятности массового острого облучения населения

Если к началу 1990-х гг. проблема массового облучения людей различных возрастов (населения) в значительных дозах казалась малоактуальной, в связи с так называемым «потеплением» в политической сфере¹⁰, то в настоящее время ситуация несколько изменилась. Это отражено, в частности, в некоторых публикациях последних лет. Так, в работе DiCarlo A.L. et al., 2011 [61] разбираются последствия возможной детонации в городе США атомной бомбы мощностью в 10 килотонн, когда пораженным окажется множество человек различного возраста и пола. А исследование 2017 г. (Adams T.G. et al., 2017 [62]) посвящено как раз расчетной оценке доз для детей, при которой развивается кроветворная форма лучевой болезни. Работа предваряется преамбулой, согласно которой от радиоактивного загрязнения при возможной детонации ядерных источников промышленного и военного типа, при других радиационных инцидентах, а также при вероятном ядерном терроризме большие группы людей могут подвергнуться воздействию радиации в больших дозах от радиоактивных осадков. В связи с этим, оценка значения LD₅₀ для людей различного возраста, а особенно – для детей, вновь приобретает важность, причем в этой работе 2017 г. [62] вновь отмечается отсутствие конкретных необходимых данных.

Авторы [62] провели экстраполяцию значения LD₅₀ для гемопоэтической системы от «стандартного» взрослого человека ('reference man'; МКРЗ) к детям различного возраста путем сравнения объема крови, который зависит от массы тела (а последняя, понятно, от возраста). Не вдаваясь в подробности использованной цепочки зависимостей и математического аппарата, отметим, что для возраста от 1 до 18 лет в [62] получился вполне ожидаемый повышающийся тренд применительно к величине LD₅₀.

⁹ '...extrapolation from animals to man suggests that the LD50 at birth is lower than the LD50 for adults by a factor of 2; the value for adults appears to be attained at around puberty, with a subsequent decrease to minimum values in old age' [46].

¹⁰ Акценты исследований сместились в сторону отдаленных последствий (в основном канцерогенных), в том числе после аварии на Чернобыльской АЭС, и эффектов облучения в малых дозах (см., к примеру, [16, 17, 58–60]).

Однако это, понятно, только непроверяемая экстраполяция, математически учитывающая изменение объемного и массового параметров для условной оценки резистентности гемопоэза¹¹. В данном плане некоторый, так сказать, «возврат к истокам», то есть к перенесению данных, накопленных для различных видов животных, на ситуацию с острым облучением человека, может оказаться не менее важным. В полном виде, судя по всему, это так и не было выполнено (что показал наш анализ базы источников, документов НКДАР, МКРЗ, ВОЗ и др.¹²), несмотря на десятки лет экспериментальных исследований 1950–1970-х гг. по всему миру и, вероятно, немалые затраченные средства.

Практическая значимость данных о соотношении возрастов экспериментальных животных и человека

В связи со сказанным, актуальными остаются данные как о соответствии отдельных возрастных периодов (по некой ординальной шкале [69]) для животных и человека, так и о соотношении одного года жизни человека к определенному промежутку времени жизни животного (аналоговая шкала [69]). Оказалось, что подобных данных в научной сфере относительно немного. К примеру, в отечественном руководстве по лабораторным животным от 1983 г. (где рассмотрено порядка двух десятков видов) [2] такие данные отсутствуют, равно как и в руководстве от 2010 г. [6]. Не найти необходимых соотношений и в зарубежных профильных источниках (например, в руководстве Канадского совета по содержанию и уходу за лабораторными животными ('Canadian Council on Animal Care in Science'), несмотря на то, что на сайте организации выложены различные характеристики множества видов, используемых в эксперименте, причем с включением исторических очерков [70].

В Интернете и, несколько уже, в Рунете, имеется великое множество разноязычных сайтов-калькуляторов, с помощью которых каждый может перевести возраст практически любого животного (от мыши до кенгуру или слона) в «соответствующий» возраст человека, а также наоборот (исходная цель таких сайтов, понятно, рекламная, направлена на привлечение посетителей). Никаких методик этой сравнительной оцен-

¹¹ Хотя при отсутствии иных, более точных данных, и она имеет ценность как источник табельных величин, необходимых для принятия оперативных решений в экстремальных ситуациях.

¹² Основные международные организации, рассматривающие медико-биологические последствия облучения, в ряде документов уделили внимание тем или иным особенностям облучения детей, то есть некая попытка дифференциации эффектов от возраста все же была сделана. Но она свелась, преимущественно, только к различиям в индукции канцерогенеза или конкретных тканевых реакций (два сообщения НКДАР, от 1993 г. [63] и 2013 г. [64], и, к примеру, МКРЗ-131 [65]; коэффициенты рисков стохастических воздействий от МКРЗ, как известно, действительно дифференцированы по возрасту [66]). Либо, как в случае ряда последовательных документов МКРЗ, к стандартизации возрастной зависимости поглощения радионуклидов [67]. В презентации ВОЗ от 2009 г., которая прямо называется 'Children and Radiation' [68], данные для детей не обнаруживаются.

ки и исходных источников нами не обнаружено нигде, несмотря на достаточно глубокий просмотр через Google¹³. Таким образом, пользоваться почти всеми этими «калькуляторами» для решения научных задач нельзя ни по субъективным (нет конкретных ссылок), ни по объективным (нет уверенности в корректности расчетов) причинам.

Целью представленной работы является обзорно-синтетическое¹⁴ исследование опубликованных научных данных по соотношению возрастов наиболее используемых лабораторных животных и человека. Результаты представлены в виде выведенных формул пересчета и стандартизированных «табельных» калибровочных кривых.

3. Материал и методы

Для расчетов и обобщающего анализа использовали данные, опубликованные в исходных источниках в виде таблиц и одной диаграммы (в последнем случае – с представлением авторами работы [75] конкретных числовых значений; оцифровка графиков в нашей работе, таким образом, не проводилась).

На основе извлеченных данных, в два этапа, строился собственный график и выводилась соответствующая формула. На первом этапе осуществлялась «подгонка» кривой (программа IBM SPSS, ver. 20), то есть выбор оптимальной формульной зависимости для описания опубликованных значений-точек (наиболее статистически значимой зависимости среди линейной, квадратичной, логарифмической и экспоненциальной функций без свободного члена¹⁵; абсцисса – возраст животного (нед, лет)¹⁶, ордината – возраст человека, лет). При подгонке к оригинальной выборке добавляли точку времени «0»¹⁷, то есть рождения. Таким образом, на первом этапе определялась оптимальная формула зависимости между возрастaми животного и человека.

На втором этапе, в соответствии с выбранной функцией, строился «табельный» график с помощью программы Statistica, ver. 10 (хотя можно было пойти и сокращенным путем¹⁸).

Настоящее исследование выполнено попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России.

Конфликт интересов отсутствует.

¹³ За одним исключением – для перевода возраста собаки; см. ниже.

¹⁴ «Синтетические исследования» (термин [69, 71]) – это обзор, мета- и pooled-анализы данных из совокупностей опубликованных работ, а также проспективное мультицентрическое исследование [72–74].

¹⁵ Поскольку нулевой возраст животного (рождение) должен соответствовать нулевому же возрасту человека.

¹⁶ При переходе от оригинальных значений возраста животных «в месяцах» принималось, что 1 мес составляет 4,35 нед, исходя из 12 мес и 365 дней в году. Число дней в месяце принималось за 30,5.

¹⁷ Точнее, 0,001 для возможности построения логарифмической и экспоненциальной зависимостей.

¹⁸ Возможны построения кривых и с помощью исходной IBM SPSS, но программа Statistica удобнее для перевода результатов в иллюстрации общепринятого вида.

4. Сопоставление возрастных периодов жизни лабораторных животных и человека

4.1. Используемые подходы

В процессе экспериментов на лабораторных животных могут возникнуть три закономерных вопроса [3, 76]:

- Каково соотношение между возрастом животного и человека?
- Когда животных можно рассматривать как взрослых или зрелых?
- Насколько «старым» является животное по шкале возраста человека?

Работ, отвечающих на данные вопросы, как это ни покажется странным, даже для наиболее распространенных грызунов весьма немного. К примеру, в публикациях, вероятно, основного для наших лет исследователя данного вопроса для мышей и крыс, индийского автора P. Sengupta от 2011 г. и 2013 г. [3, 76], указано следующее: «В очень немногих предыдущих трудах изучались и обобщались попытки ответить на эти вопросы» [76] и «Только в немногих работах сделаны попытки ответить на эти вопросы» [3]. (По всем признакам, слова P. Sengupta отвечают действительности: нам не удалось найти ничего существенного сверх того, что им было процитировано в [3, 76], и, с соавтором, в [4].)

Насколько можно судить по основным исследованиям данных вопросов за последние десятилетия [3, 4, 76–78] (на которые в основном и ссылаются, когда речь идет о пересчете возраста мышей и крыс на возраст человека), используемые подходы для сопоставления возрастов достаточно просты. Их два; первый, как бы более «грубый», по аналоговой шкале, а второй – более дифференцированный и точный, – для разных возрастных диапазонов, уже по ординальной шкале:

1) Сравнивается продолжительность жизни человека (средняя или максимальная) и интересующего животного, а затем по простой пропорции высчитывается, сколько недель, месяцев или лет жизни последнего соответствуют одному году жизни человека. Исходя из этого показателя и известного возраста животного, можно прикинуть, какой возраст человека ему соответствует. Разумеется, данный подход является очень приблизительным и даже вовсе неточным для животных с малой продолжительностью жизни (к примеру, для грызунов), особенно на ранних сроках онтогенетического развития [3, 4, 76]. Относительные пропорции отдельных периодов жизни у животных и человека также могут быть разными [75, 79, 80].

2) Период жизни животного разбивается на физиологические границы развития (молочное вскармливание, отнятие от груди, начало пубертатного периода, начало половой зрелости, зрелость, старость, дряхлость, смерть – средняя и максимальная продолжительность жизни). Затем эти временные границы (в неделях, месяцах, годах) сопоставляются с аналогичными границами возрастных периодов человека. Внутри каждого возрастного диапазона соотношение между единицами возраста для животного и человека рассчитывается отдельно [3, 4, 75–78]. В результате на

Таблица 1

Показатели, использовавшиеся для оценки физиологического возраста лабораторных животных

Категория показателя	Показатель	Животное	Источник
Биохимический	Уровень фолликулостимулирующего гормона	Крысы	Chappel S.C., Ramaley J.A. 1985 [85]
Тканевой	Минеральная плотность костной ткани	Крысы	Поворознюк В.В. и соавт. 2011 [86]
	Износ зубов	Мыши	Chou C. et al. 1998 [87]
	Масса хрусталика	Разные виды	Augusteyn R.C. 2014 [88]
		Мыши	Rowe F.P. et al. 1985 [89]
		Крысы	Birney E.C. et al. 1975 [90]; Hardy A.R. et al. 1983 [91]
		Кролики	Lord D.R. 1959 [92]
Анатомический	По закрытию эпифизов	Разные виды	Kilborn S.H. et al. 2002 [93]
	По числу эндостелиальных слоев в большеберцовой кости	Собаки	Roberto M. et al. 1997 [94]
Физиологический	Удвоение массы тела после рождения	Крысы	Donaldson H.H. 1906; 1915 [81, 82]
	Рост скелета	Крысы	Donaldson H.H. 1906; 1915 [81, 82]
	Развитие мозга и его гидратация	Крысы	Donaldson H.H. 1906; 1915 [81, 82]
	Созревание сперматогенеза и т.п.	Крысы	Korenbrot C.C. et al. 1977 [95]
	Кривая прироста массы тела	Различные животные	Donaldson H.H. 1915 [82]; King H.D. 1915 [96]; Pooley S.M. 1972 [97]
«Социальный»	Поведенческие реакции (половая зрелость)	Крысы	Adams N. et al. 1983 [98]

графике соотношения, отражающего весь период жизни, должна получаться некая ломаная кривая. Начало подобному подходу, судя по всему, было положено в краткой работе Quinn R., 2005, выполненной на крысах [77]. Во всяком случае, в работе нет ссылок на предыдущие публикации-прототипы, зато во всех последующих, в которых рассмотрена ситуация для крыс [3, 76, 78], работа [77] цитируется.

Важным моментом здесь является установление физиологического возраста животного в терминах «юность, зрелость, старость» и т.п. В ряде работ, включая очень ранние (1906–1935 гг.) [81–84], в этом плане определяли те или иные показатели строения или развития животного. Данные (в основном для мышей и крыс) представлены в табл. 1 (по [3, 4, 76], с добавлениями).

В качестве примера оценки сравнительного возраста животных и человека приведем часть выкладок для мышей из работы Dutta S., Sengupta P., 2016 [4].

Первый подход. Средняя продолжительность жизни мышей составляет 24 мес, согласно [99]. Для человека в рассматриваемом исследовании [4] принята продолжительность жизни в 80 лет.

Таким образом, для человека показатель (80 лет × 365 сут) соответствует показателю для мыши (2 года × 365 сут). Следовательно, 40 дней человеческой жизни соответствуют 1 дню жизни мыши, или же 9,125 сут жизни (1,304 нед) мыши соответствуют 1 году жизни человека.

Второй подход. Представим данные только для периода от рождения до отнятия от груди. Последний для мыши в среднем составляет 4 нед (28 сут); для человека – 6 мес, или 180 сут (в работе [4] дана ссылка на [3], а в той – на [100]). Для рассматриваемого возрастного диапазона, таким образом, $180/28 = 6,43$ сут человека соответствуют 1 сут мыши. Или $365:6,43 = 56,77$ сут мыши соответствуют 1 году жизни человека.

Далее в [4] следуют аналогичные расчеты для остальных периодов жизни названного животного.

Такие же вычисления можно найти в Sengupta P., 2011; 2013 [3, 76] и для расчета соотношения возраста крысы и человека в разные периоды развития.

4.2. Мышь – человек

Соответствующая информация обнаружена нами только в двух публикациях: в уже упоминавшейся статье Dutta S., Sengupta P., 2016 [4] и в главе из объемной монографии 2007 г., посвященной мышам в биомедицинских исследованиях (Flurkey K. et al., 2007 [75])¹⁹.

Подход к проблеме в первом источнике изложен выше; никакой суммирующей «табельной» кривой или соответствующей функции выведено не было, а только – данные, сколько дней или недель жизни мыши соответствует жизни человека согласно двум названным подходам, а именно:

Во-первых, по упоминавшейся аналоговой возрастной шкале, на весь период жизни. Для мыши этот период составляет в среднем 2 года по [99] с максимумом в 3 года по [75] и 4 года по [80, 101]. Последнее значение, исходя из [79, 80], соответствует возрасту в 120 лет для человека²⁰. (В отечественном справочнике по лабораторным животным от 1983 г. [2] приведены данные для средней продолжительности жизни 19 линий мышей, отдельно для самцов и самок. Значения варьируют от 0,9–1 года для AKR и 2,3 года для CBA и NZW. Рассчитанное нами по данным из [2] среднее значение для самцов и самок всех линий составило 1,7 года.)

Во-вторых, по также уже упоминавшееся ординальной шкале, разделенной на возрастные периоды. В этом плане сведения из [4] отличаются неполнотой – индийскими авторами по каким-то причинам пропущен основной промежуток жизни, время зрелости и

¹⁹ Обе публикации [4, 75] в Интернете в свободном доступе.

²⁰ Наибольшее зарегистрированное время жизни мышей составляет, вероятно, 4 года и 12 сут, которые прожила лабораторная мышь Yoda в Гериатрическом центре Мичиганского университета (Geriatrics Center of the University of Michigan) [102].

Таблица 2

Соотношения для единиц времени жизни мыши и человека в разные возрастные периоды по [4]

Возрастной период	Возрастной диапазон для мыши	Возрастной диапазон для человека	Дней жизни мыши на один год жизни человека	Недель жизни мыши на один год жизни человека
Весь период жизни	0–2 года [99]	0–80 лет [80, 101]	9,1	1,3
До возраста отнятия от груди	0–4 нед [4]	0–6 мес [3, 100]	56,8	8,1
К началу пубертатного периода	4–6 нед [4, 103, 104]	6 мес – 11,5 лет [4]*	3,7	0,5
К началу совершеннолетия ('adulthood', 'sexual maturity' [4])	6–10 нед [106]	20 лет [4]**	2,6	0,4
К началу репродуктивного старения	15 мес [75]	51 год (менопауза) [3, 108]	8,8	1,3
Старость	18–22 мес [4]***	51–80 [4]	2,1	0,3
Дряхлость ('post-senescence' [4])	22–24 мес [4]***	51–80 [4]	2,1	0,3

Примечание:

* Согласно другому источнику [105], начало пубертатного периода для человека составляет 13 лет, а для мыши – 5–7 нед.

** 'In humans, growth plate closure is used to differentiate between adolescence and adulthood, as growth plates in the scapula fuse last, at about 20 years of age on average' [4], со ссылкой на [93, 107].

*** 'In mice, senescence is defined by a minimum age of at least 18 months [75], when the biomarkers of old age are prominently detected, with a lifespan of around 24 months, as stated in the previous sections. Thus, the post-senescence period in mice is about 2 months (60 days)'.

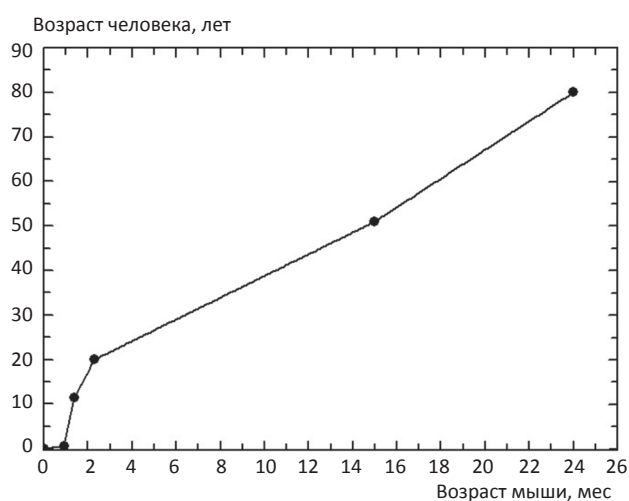


Рис. 1. Кривая соотношения возраста мыши и человека, построенная по данным из [4]. По оси абсцисс – возраст мыши, мес; по оси ординат – возраст человека, лет. Модуль построения программы Statistica – Lowess (по точкам)

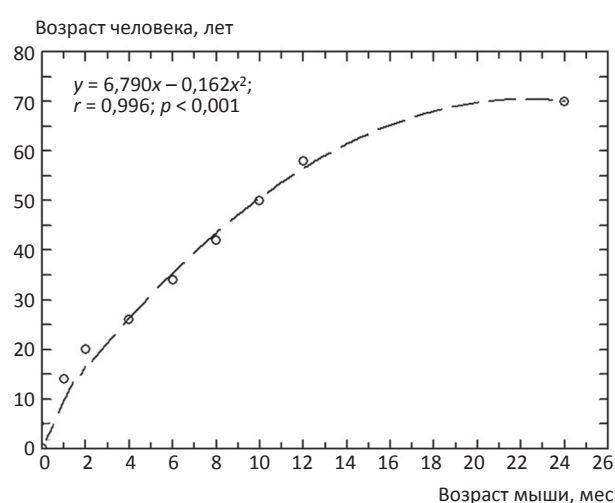


Рис. 2. Кривая соотношения возраста мыши и человека, построенная по данным из общедоступного ненаучного Web-источника [111]. По оси абсцисс – возраст мыши, мес; по оси ординат – возраст человека, лет. (Только для иллюстрации; использование для научных целей некорректно)

среднего возраста²¹. Данные представлены в табл. 2 (в связи со странной ситуацией отсутствия значительно-го фрагмента необходимой информации, в примечаниях представлены точные цитаты из оригинала, отражающие рассуждения авторов).

Из табл. 2 видно, что для ординальной шкалы имеется пробел для возраста мыши от 10 нед до 15 мес. Наша попытка использовать для этого промежутка соотношения для более раннего (до половой зрелости) и более позднего (старость) периодов привела к абсурдным результатам (данные не приводятся). На рис. 1 представлена другая наша попытка (более удачная) – построить по данным из [4] калибровочную кривую просто по отдельным точкам соответствия возрастов (возраст мыши в 4 нед соответствует возрасту человека в 6 мес; 6 нед – 11,5 лет и т.д.; см в табл. 2).

²¹ Отметим, что в более ранних аналогичных исследованиях P. Sengupta от 2011 г. и 2013 г. [3, 76], выполненных для крыс, подобного пробела не наблюдается (см. ниже).

Кривая, приведенная на рис. 1, не выглядит достаточно корректной, поэтому использовать эту калибровку рекомендуется только при отсутствии иных, более полных данных (таковые есть; см. ниже).

Представляло интерес сравнение полученной по данным из [4] кривой с упоминавшимися выше результатами «калькулирования» возрастов мыши и человека из Интернета. Просмотр первых ссылок в Google для Рунета (то есть, русскоязычных) [109, 110] выявил, во-первых, что неуменишаемая цена деления возраста мыши в этих ресурсах – 1 год, и что, во-вторых, расчеты проводятся по простейшей пропорции $y = 20x$, где y и x – возраст человека и мыши соответственно, лет. Понятно, что использовать подобный грубый перерасчет для научных целей вряд ли возможно. Тем более, что оценка Dutta S., Sengupta P., 2016 [4] по аналоговой шкале (то есть сравнение для всего периода жизни) дает соответствующее уравнение $y = 40,2x$.

Для англоязычных сайтов ситуация по виду более адекватна. По крайней мере, для первого по ссылкам в Google источника [111] использованная зависимость являлась более сложной. И, к тому же, начальная цена деления составляла 1 мес, а не 1 год. По полученным из Web-источника [111] данным (до возраста мыши в 2 года; в оригинале диапазон простирался до 3 лет) нами была построена соответствующая кривая и выведена оптимальная формула соотношения ($y = 6,790x - 0,162x^2$; $r = 0,996$; $p < 0,001$). Данные (все возможные для калькуляции возрастные значения из оригинала [111]) представлены на рис. 2, хотя использовать их с научными целями, как сказано выше, нельзя.

Видна разница кривых, полученных по данным из научного источника [4] и с Web-ресурса [111], которая вряд ли может полностью объясняться тем, что в первом случае средняя продолжительность жизни мыши (2 года) принята за 80 лет для человека, а во втором – за 70 лет. Если же исходить из реперных точек, для которых соотношения возрастов мыши и человека показаны научными исследованиями, то практически во всех случаях видно неполное соответствие таковым данных из Web-источника [111] (ср. табл. 2 и рис. 2).

Наиболее же достоверную в плане весомости источника картину, на наш взгляд, представляет глава из фундаментальной монографии по биомедицинским исследованиям на мышах [75]. Авторами [75] приводится детальная диаграмма, на которой отражены как референсные точки соответствия возрастов мыши и человека, так и соответствующие возрастные диапазоны. Эти данные представлены здесь в виде таблицы (табл. 3).

Кроме того, в [75] названы значения как бы «скорости жизни» мышей в разные физиологические периоды жизни относительно показателя для таких же периодов жизни человека (табл. 4).

По данным из [75], сведенным выше в табл. 3 (в сумме по отдельным величинам и по границам диапазонов), нами был построен график соответствия возрастов (рис. 3).

Сравнение кривой, построенной по данным с англоязычного Web-калькулятора [111] (рис. 2), с кривой, построенной по данным из [75] (рис. 3), показывает, что в первом источнике для почти всего основного жизненного периода лабораторных мышей (до 12 мес, что соответствует 40 с лишним лет для человека) результаты завышаются на 40–60 % (по расчетам согласно формулам, описывающим соответствующие кривые; см. выше).

Подводя итог подразделу, можно рекомендовать калибровочную кривую, приведенную на рис. 3, как «табельную» референсную зависимость для определения соотношений возрастов мыши и человека.

4.3. Крыса – человек

Для этого лабораторного животного соответствующей информации обнаружено значительно больше.

Вопрос о градациях в периодах жизни крыс, а также об их сопоставлении с аналогичными градация-

Таблица 3

Данные по соотношению возрастов мыши и человека из Flurkey K. et al. 2007 [75]

Возраст/диапазон возраста мыши, мес	Возраст/диапазон возраста человека, лет
1	12,5
3–6 (зрелый взрослый; 'mature adult')	20–30
10–14 (средний возраст; 'middle aged')	38–47
12	42,5
18–24 (старость)	56–69
30	81
36	94

Таблица 4

Относительная «скорость» жизни мыши и человека по данным [75]

Диапазон возраста мыши, мес	«Скорость» жизни относительно человека	Число недель жизни мыши на один год жизни человека (наш расчет)
0–1	В 150 раз «быстрее»	6,25
1–6	В 45 раз «быстрее»	11,25
Свыше 6	В 25 раз «быстрее»	14,60

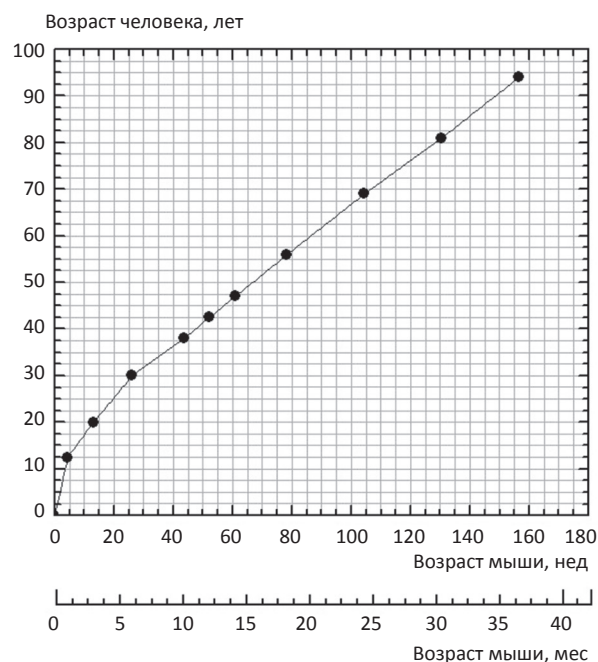


Рис. 3. Калибровочный график для оценки соотношений возрастов мыши и человека. Построено по данным [75]. Модуль построения программы Statistica – Lowess (по точкам). Оптимальное уравнение, описывающее зависимость: $y = 4,058x - 0,043x^2$; $r = 0,996$; $p < 0,001$

ми для человека, занимал разработчиков линий этих лабораторных животных с самого раннего периода (Wistar; 1906 г. [81, 82]). В течение более чем столетия накопился ряд публикаций, наиболее важными из которых являются, по-видимому, краткие обобщающие работы Pass D., Freeth G., 1993 [112] и Quinn R., 2005 [77], а также подробный разбор их в Sengupta P., 2011; 2013 [3, 76] и Andreolli N.A. et al., 2012 [78]. Как уже

Таблица 5

Сводка данных по определению периодов жизни крыс *Rattus norvegicus* (лабораторных и др.) в зависимости от возраста и массы тела и в сопоставлении с периодами жизни человека

Источник и пояснения	Данные и выводы авторов
Donaldson H.H. 1915; 1924 [82, 121]	Пубертатный период (пол не указан): 3 мес (=13,05 нед ¹) ² . Крыса 3 лет = человек 90 лет. Одни сут жизни крысы = 30 дням жизни человека ³
Long J.A., Evans A.M. 1920 [123] (цитировано по [76])	Пубертатный период (пол не ясен ⁴): 53–142 сут (в среднем 76,5 сут = 10,9 нед)
Slonaker J.R. 1924 [83] (цитировано по [76])	Пубертатный период (пол не ясен): в среднем 80,6 сут (11,5 нед)
Freudenberger C.B. 1932 [124]	Пубертатный период (самки): Wistar: 36–66 сут (в среднем 46,9 сут = 6,7 нед); Long-Evans: 39–101 сут (в среднем 52,7 сут = 7,5 нед)
Ruth E.B. 1935 [84], воспроизведено в Sengupta P. 2011 [76], Andreollo N.A. et al. 2012 [78] ⁵	Во взрослом возрасте один мес жизни крысы = 2,5 годам жизни человека (или одному году жизни человека = 12,2 сут жизни крысы)
Pass D. Freeth G. 1993 [112]. В этой работе использованы данные из монографии по крысам от 1979 г. [125] (есть второе издание от 2006 г. [126]) и из работы Weihe W.H. 1987 [127]. Воспроизведено в [76, 116]	Рождение: 5–6 г; Период отнятия от груди (20–21 день): 30–55 г; Пубертатный период (пол не указан): 150–200 г; Возраст 12 нед: 200–400 г (самцы); 150–270 г (самки); Взрослые: 300–800 г (самцы); 250–400 г (самки)
Korenbrot C.C. et al. 1977 [95]	Пубертатный период (самцы): 39–45 сут (=5,6–6,4 нед)
Chappel S.C., Ramaley J.A. 1985 [85]	Пубертатный период (самцы): 42–45 сут (=6–6,4 нед)
Engelbrecht J.T. et al. 2000 [128]	Пубертатный период, в среднем: самцы – 45,8 сут (= 6,54 нед); самки – 36,1 сут (= 16 нед)
Kohn D.F., Clifford C.B., 2002 [129] (цитировано по [76]). Воспроизведено также в [78]	Пубертатный период (пол не ясен): с 6 нед (40–60 сут)
Koolhaas J.M., 2010 [117]	Пубертатный период (самцы) – 40–50 сут (5,7–7,1 нед); самки: 28–60 сут (4–8,6 нед)
Canadian Council on Animal Care in science, 1984 [5]	Пубертатный период (оба пола) – 50–60 сут (7,1–8,6 нед). Открытие влагалища происходит у самок двумя неделями позже. Самцы становятся производителями в возрасте не ранее 3 мес (=13,05 нед) или при массе 275–350 г
Adams N., Boice R. 1983 [98]. Воспроизведено в [3, 76, 78, 116]	«Социальная зрелость» ('social maturity'), самцы: 160–180 сут или 5–6 мес (22,9–25,7 нед)
Sengupta P. 2013 [3]	Репродуктивные параметры, возраст спаривания: самцы – 8–10 нед (250–300 г), самки – 8–10 нед (180–225 г). Периоды: неонатальный период – до 14 г (до 1 нед); до отнятия от груди – 14–45 г (3 нед); подростковый – 45–115 г (7 нед); «молодой взрослый» (young adult) – 115–300 г (9 нед); взрослый – далее
Quinn R., 2005 [77]. Воспроизведено в Sengupta P. 2011, 2013 [3, 76] и в Andreollo N.A. et al. 2012 [78]	Одному году жизни человека соответствует столько суток жизни крысы: для всего периода жизни – 13,8 сут (1 мес жизни крыс = 2,2 года человека ⁶); для периода отнятия от груди – 42,4 сут (1 мес жизни крыс = 0,7 года человека); для препубертатного периода – 4,3 сут ⁷ (1 мес жизни крыс = 7,1 года человека); для подросткового периода – 10,5 сут (1 мес жизни крыс = 2,9 года человека); для взрослого периода – 11,8 сут (1 мес жизни крыс = 2,6 года человека); для старости и дряхлости (самки) – 17,1 сут (1 мес жизни крыс = 1,8 года человека); для репродуктивного периода, самки (длится до возраста 15–20 мес) – 11,8 сут (1 мес жизни крыс = 2,6 года человека); в среднем – 16,7 сут (1 мес жизни крыс = 1,8 года человека);
Махинько В.И., Никитин В.Н. 1977 [114] (цитировано по [115]) и Гелашвили О.А. 2008 [115]	Постнатальный онтогенез (возраст до 120 сут = 3,9 мес ⁸). Крыса возрастом 120 сут (пол не указан) соответствует позднему пубертатному периоду человека (17 лет). Отсюда отношение числа мес жизни человека к числу суток жизни крысы равно 1,7 или 1 день жизни крысы = 52 дням жизни человека (1 мес жизни крыс = 4,3 года человека ⁹).
Гелашвили О.А. 2008 [115]	Сопоставление возраста крысы и человека (пол не указан ¹⁰): 0,33 мес – 1,42 года; 0,5 мес – 2,13 года; 1 мес – 4,25 года; 1,5 мес – 6,38 года; 2 мес – 8,5 года; 3 мес – 12,75 лет; 4 мес – 17 лет ¹¹
Западнюк В.И. 1977 [113], с дополнениями от 2000-х гг.; представлено в Поворознюк В.В. и соавт. 2011 [86]	Самцы и мужчины: Ранний молочный – 0,25 мес (= человек 0,35 года; 1 мес жизни крыс = 1,78 года человека); средний молочный 0,5 мес (= человек 1,56 года; 1 мес жизни крыс = 4,8 года человека); поздний молочный – 1 мес (= человек 4,3 года; 1 мес жизни крыс = 5,5 года человека); предпубертатный – 2 мес (= человек 10,24 года; 1 мес жизни крыс = 5,94 года человека); пубертатный – 3–4 мес (= человек 14,2–17,4 года; 1 мес жизни крыс = 3,2–4 года человека); репродуктивный – 5–7 мес (= человек 20,1–24,6 года; 1 мес жизни крыс = 2,2–2,7 года человека); взрослый – 8–9 мес (= человек 26,7–29,1 года; 1 мес жизни крыс = 2,4 года человека); зрелый ранний – 10–15 (= человек 31,5–43,4 года; 1 мес жизни крыс = 2,4 года человека); зрелый поздний – 16–20 (= человек 45,9–55,5 года; 1 мес жизни крыс = 2,4 года человека)
Тематический сайт [116] (согласно [78], материал не позднее 2011 г.), Andreollo N.A. et al., 2012 [78], Sengupta P., 2013 [3]	Сопоставление возраста крысы и человека (пол не указан): 6 мес – 18 лет; 12 мес – 30 лет; 18 мес – 45 лет; 24 мес – 60 лет; 30 мес – 75 лет; 36 мес – 90 лет; 42 мес – 105 лет; 45 мес – 113 лет; 48 мес – 120 лет.

Примечание:¹ Напомним, что нами принималась величина 4,35 нед на один месяц (см. выше раздел «Материал и методы»).

² ‘...breeding begins at about three months’ [82] (то же в других изданиях [121, 122]).

³ Donaldson H.H. 1915 [82, 122]: ‘We have found reason to assume that in the case of the rat the postnatal span of life of three years is approximately equivalent to the span of ninety years in man or to put it another way, that the rat grows thirty times as fast as man. ...All of the data for the Albino, based on postnatal age, may therefore be compared fairly with the corresponding data for man, if the time intervals are taken as one for the rat to thirty for man’. Donaldson H.H. 1924 [121]: ‘The Albino doubles its birth weight in about six days, thus in one-thirtieth the time taken by man. If a rat at three years (it is then very old) is taken as equivalent to man at ninety years, we again have a relation of 1–30 in the equivalent ages. It is assumed therefore that the rat lives thirty times as fast as man. Thus one day of rat life is equivalent to 30 days of human life (one month)’.

⁴ «Пол не ясен» означает, что оригинальная публикация недоступна, а в использованном обзоре данных из нее в других публикациях ([76, 116]) пол не указан.

⁵ «Воспроизведено в [3], [76], [78] и [116]» означает, что исходные данные представлены в приведенных выше оригинальных работах (имевшихся у нас), а в [3, 76, 78, 116] они подробно рассматриваются с аутентичным отображением (хотя и могут быть отдельные несовпадения).

⁶ В этой графе расчет числа лет жизни человека на 1 мес жизни крысы произведен нами. Число дней в мес здесь и далее принято за 30,5.

⁷ В исходном источнике Quinn R., 2005 [77], который отчасти построен в виде воображаемого диалога, по типу философских трактатов прошлого, для препубертатного периода сначала вычисляются 4,3 нед. Но потом (‘OK, OK, I said that rat...’), из-за поправок на периоды после рождения, у автора выходит 3,3 нед. В окончательной же таблице в названном исходном источнике [77] указаны, тем не менее, 4,3 нед. В результате, со ссылками на [77], в Sengupta P., 2011, 2013 [3, 76] для препубертатного периода приведены 3,3 нед, а в Andreollo N.A. et al., 2012 [78] – 4,3 нед. С формальной позиции следует пользоваться окончательной таблицей из оригинала [77] (4,3 нед), хотя это могла быть просто забывчивость автора.

⁸ Расчет на количество мес проведен нами.

⁹ В этой графе расчет числа лет жизни человека на 1 мес жизни крысы проведен нами.

¹⁰ В этой графе расчет числа лет жизни человека на 1 мес жизни крысы проведен нами. Исходно же в [115] представлен возраст крысы в сутках, а человека – в месяцах.

¹¹ В [115] выведено два коэффициента пересчета. Нами использован тот, который сам автор посчитал наиболее приемлемым.

было рассмотрено выше, эти источники основываются, помимо информации из фундаментальных трудов, посвященных крысам [82], преимущественно на данных более ранних, иногда – очень ранних исследований, в которых определялись те или иные биохимические, тканевые, физиологические, анатомические или поведенческие особенности развития крысы (см. выше табл. 1).

Имеются и отечественные разработки. К примеру, судя по всему, оригинальная разработка из труда В.И. Западнюка от 1977 г. [113], которая в дополненном в 2000-х гг. виде представлена в украинском исследовании Поворознюк В.В. и соавт., 2011 [86]. Другой способ оценки, который также основывается на разработке 1970-х гг. (Махинько В.И., Никитин В.Н., 1977 [114]), приведен в сообщении Гелашвили О.А., 2008 [115]. Этот способ охватывает только периоды пренатального и постнатального развития, ограничиваясь возрастом крысы в 4 мес.

Зарубежные работы последних лет по установлению возрастных периодов для крысы и по сопоставлению их с таковыми для человека, как в журнальных вариантах [3, 76, 78], так и представленные on-line (научные) [116], воспроизводят данные из несколько названных исходных публикаций, тогда как основой остаются [77, 112].

Среднее время жизни крыс, по разным данным, составляет:

- 2,7 года для самцов и 3,6 года для самок аутбредных линий, в то время как инбредные имеют значительно меньшую продолжительность жизни [112].
- 2–3,5 года [76, 112].
- 2,5–3,5 года [3].
- 3 года [77].

Максимальное значение для Wistar, согласно [117], составляет 3,2 года для самцов и 3,8 лет для самок. Продолжительность жизни второй наиболее распространенной ныне в мире линии Sprague-Dawley [3, 5], в среднем намного меньше – порядка 2 лет (большинство погибает от спонтанных опухолей) [5, 118, 119]. Что же

касается диких крыс *Rattus norvegicus*, то 95 % из них живут не более одного года [76]. По другому источнику (правда, для полуестественных – semi-natural – условий содержания) максимальное время жизни диких крыс составляет 600 сут (= 1,64 года) для самцов и 700 сут (= 1,92 года) для самок с медианным значением в 300 сут (= 0,82 года) и 550 сут (= 1,5 года) соответственно (Calhoun J.B., 1963 [120]; цитировано по [117]).

Представим здесь наиболее известные работы по соответствию возрастных периодов жизни крысы периодам жизни человека с соответствующими выводами для вида *Rattus norvegicus* (от которых и выведены все линии лабораторных крыс [3, 5, 81, 82, 96, 117, 120]), причем, судя по некоторым источникам [112, 116], без разделения на лабораторных и прочих животных. Хотя в других публикациях [3, 76] те же сводки расчетов, включая даже исходные [77], относят именно к лабораторным крысам (табл. 5)²².

Из табл. 5 видна некоторая неоднородность временных показателей периодов развития крысы у разных авторов, но надо, вероятно, исходить из информации в последних основных работах [3, 76–78, 112], хотя они и опираются на более ранние исследования.

Обращает на себя внимание (см. три последние строки в табл. 5), помимо простого соотношения возраста крысы и человека до момента зрелости по Гелашвили О.И., 2008 [115], слишком детальное сопоставление периодов жизни двух названных видов из разработки В.И. Западнюка от 1977 [113] (сводка представлена в Поворознюк В.В. и др., 2011 [86]) и из прописи в ряде зарубежных публикаций последних лет [3, 78, 116]. Для второго, украинского источника видна, на наш взгляд, чрезмерная детализация и дробность возрастных градаций (которая вряд ли возможна). Тем не менее, эту сводку сбрасывать со счетов нельзя, хотя нам и недоступна информация, на основании каких показателей она составлена.

²² Данные о деталях эструса и т.п. не представлены; их можно найти в источниках, приведенных в табл. 5.

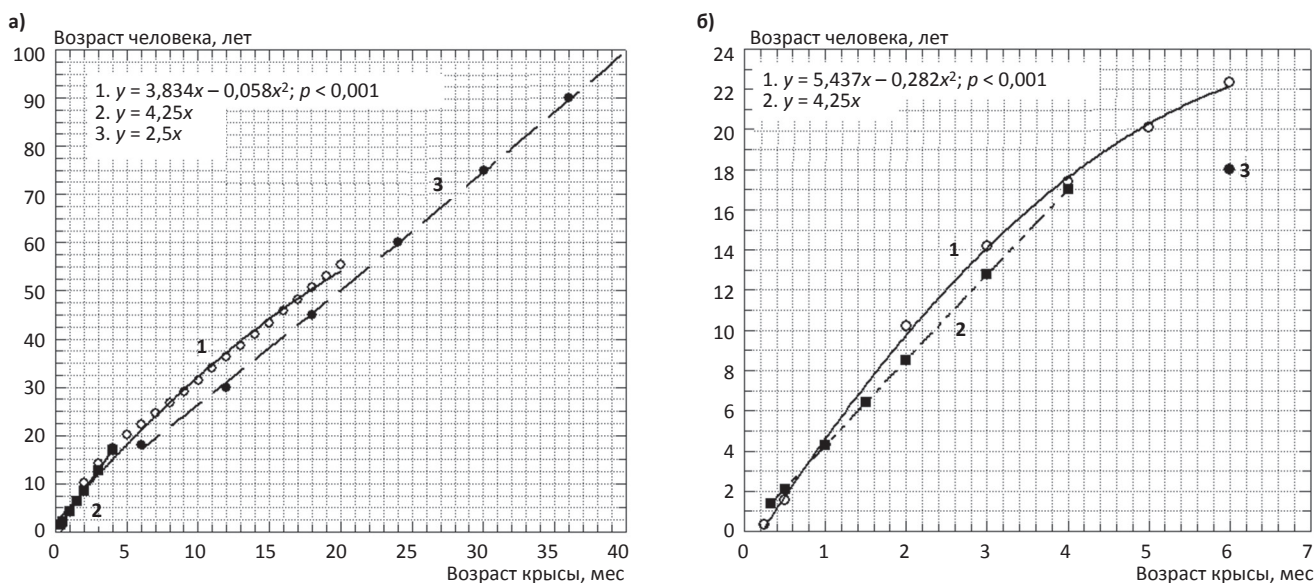


Рис. 4. Сопоставление возрастов крысы и человека по данным В.И. Западнюка от 1977 г. [113] с дополнениями от 2000-х гг.; представлено в Поворознюк В.В. и соавт., 2011 [86] (1), по расчетам из Гелашвили О.А., 2008 [115] (2) и по оценке из зарубежных источников 2011–2013 гг. [3, 76, 116] (3). См. также табл. 5

Если же взять третью, зарубежную сводку [3, 76, 116], то первоначально она была опубликована на посвященном крысам тематическом сайте [116]. Затем ее воспроизвели с соответствующей ссылкой на этот сайт [116] в обзоре Andreollo N.A. et al., 2012 [78], а потом, уже без ссылки, – в работе Sengupta P., 2013 [3]. Последний источник, как и вторая аналогичная публикация данного автора [76], представляется наиболее весомым. Возможно, что какой-то материал P. Sengupta и был взят когда-то для сайта [116]²³.

Как бы то ни было, согласно [3, 76, 116], имеется некая визуально подробная сводка возрастных периодов крысы и человека, причем для последнего она прописана в [3, 76, 116] до 120 лет. Однако можно видеть (см. последнюю строку табл. 5), что зависимость – простейшая линейная: $y = 2,5x$, где x – возраст крысы, мес; y – возраст человека, лет. Кроме – первой точки, то есть возраста в 6 мес для крысы, который тогда должен соответствовать не 18, как указано в сводке, а 15 годам. Но возраст крысы в 6 мес – это, согласно использованным в [3, 76, 78, 116] данным Adams N., Boice R., 1983 [98] (см. строку 12 в табл. 5), – «социальная зрелость» самцов этих животных (5–6 мес). Вероятно, потому составители сравнительной сводки и не могли поставить пропорционально другим соотношениям 15 лет, назначив именно 18 лет как начало «социальной зрелости» для человека.

Для всех же остальных показателей возраста крысы и человека из этой сводки [3, 76, 116] виден, как сказано, один и тот же коэффициент пересчета 2,5 (год человека/месяц крысы; то есть 30-кратное соотношение возрастов). На вопрос, откуда взялась эта величина, ответ дают данные все из той же табл. 5, вкупе с обширным прим. № 3 к ней. Видно (см. строку 5 в табл. 5),

что названный коэффициент есть в работе Ruth E.B., 1935 [84]²⁴, и что он воспроизведен, в том числе оттуда, в публикациях 2011–2013 гг. [3, 76, 78]. Никакого обоснования в них нет, но можно видеть (см. строку 1 в табл. 5 и цитаты в прим. № 3), что в далеком 1915 г. Henry Herbert Donaldson (основатель, вместе с Helen Dean King [96] в 1906 г. линии Wistar) предложил именно такое соотношение [82, 121, 122]²⁵. То есть, Henry Donaldson, вероятно, первым заявил, что «крыса возрастом в три года соответствует человеку возрастом в 90 лет», и что «крыса живет в 30 раз быстрее человека» (см. прим. № 3 к табл. 5). Обосновано им это было тем фактом, что белым крысам на удвоение массы тела после рождения требуется 6 дней, а человеку – в 30 раз больше [82]. Имелись еще соображения, построенные на показателях роста тела (скелета) и на изменениях в физиологии развивающегося мозга [81, 82, 121, 122]. Это все, что нам удалось найти в плане объяснения.

Таким образом, подробная таблица по соотношениям в возрастах крысы и человека, которую в 2011–2013 гг. [3, 76, 116] совершенно серьезно распространили на мужчин от 18 до 120 лет, построена на словах начала XX в., что «крыса живет в 30 раз быстрее». Наши современники не смогли, как уже сказано, счесть за возраст начала «социальной зрелости» мужчины 15 лет, и произвольно назначили социально приемлемые 18 лет, что несколько исказило простейшую линейную функцию.

Но другие обобщающие сводки по названным соотношениям для крыс, помимо приведенных трех, нам

²³ В обоих источниках [76, 116] есть, к тому же, один и тот же специфический график усредненной кривой роста трех, вероятно домашних, судя по кличкам, крыс.

²⁴ Работа [84] посвящена метаморфозам в симфизах лобковой кости старых крыс. 30-кратное соотношение возраста крысы и человека приведено в этом источнике просто как факт, а не как объяснение или сопоставление.

²⁵ А может, предложил его еще ранее, в своей работе на эту тему от 1906 г. [81], которая нам недоступна.

не известны²⁶. Поэтому представлялось логичным провести сопоставление имеющихся. Нами были построены соответствующие кривые зависимости, хотя, конечно, построение графиков простейших линейных функций из сообщения Гелашвили О.И., 2008 [115] и из зарубежных источников [3, 76, 116] является просто формализмом (рис. 4).

Из рис. 4 следует, что для сводки из Западнюк В.И., 1977 [113] по прописи из Поворознюк В.В. и соавт., 2011 [86], с одной стороны, и зарубежной разработки из [3, 76, 116] с другой стороны, наблюдаются некоторые отличия (порядка 10–20 %). В то же время, для относительно ранних возрастов (для крысы – до 4 мес), отличия между оценками украинских авторов [86, 113] и Гелашвили О.И. [115] еще меньше (в практическом плане можно говорить, вероятно, о совпадении – см. рис. 4).

Какой из представленных функций пересчета пользоваться – на выбор исследователя, поскольку твердых обоснований нигде не видно. На наш взгляд, начиная от возраста зрелости (то есть для крысы от 6 мес, а человека – от 18 лет [3, 76, 78, 98, 116]) целесообразно подходить с формальных позиций и использовать, вероятно, наиболее принятую в мире в течение столетия разработку, воспроизведенную в [3, 76, 116]. Согласно философии естественнонаучных и др. дисциплин [130], «нет вопроса о том, что представляет собой теория (и природы, и культуры), но есть, скорее, вопрос о согласии между различными научными группами в отношении того, что же рассматривается в качестве компромиссных фактов»²⁷.

Проще говоря, если возраст крысы свыше 6 мес, то для получения аналогичного возраста человека в годах надо умножить это значение на 2,5, как это принято «научным сообществом» с начала XX в.

Для меньшего же возраста столь же целесообразно обратиться или к украинской разработке [86, 113], для которой нами была выведена квадратичная функциональная зависимость, или к простейшей линейной функции, предложенной в Гелашвили О.И., 2008 [115] (см. рис. 4).

Если же есть необходимость в как бы наиболее точном пересчете, то, вероятно, имеет смысл проводить сопоставления только в рамках того или иного возрастного периода, согласно дробным сводкам из Quinn R., 2005 [77], воспроизведенным в Sengupta P., 2011, 2013 [3, 76] и в Andreollo N.A. et al., 2012 [78] (см. строку 14 в табл. 4; пятая снизу). Однако, на наш взгляд, нет уверенности, что в этом имеется какой-то смысл.

²⁶ Вероятно, для конкретных биохимических, анатомических, физиологических и поведенческих показателей, а также имеющих с ними дело дисциплин, могут быть свои, специфичные сводки соотношений возраста крысы и человека. И, наверное, все они могут отличаться друг от друга. Но это только наше предположение; нам таковые не известны.

²⁷ 'There is no question about what the theory represents (either nature or culture), but rather it is a question of negotiation between different scientific groups with regard to what will be considered to compromise facts' [130].

Сравнение соотношений, полученных на основе представленной на рис. 4 калибровки, с результатами использования «калькуляторов возраста», приведенных на упоминавшихся англо- или русскоязычных Web-ресурсах, продемонстрировало, что последние источники применительно к ситуации с крысой – неточны. Эти «калькуляторы» и «конвертеры» (как сказано, базирующиеся непонятно на каких принципах) значительно завышают значения для соответствующих возрастов человека. В частности, крыса возрастом 3 года соответствует там не 90, а 100 годам жизни человека, что нарушает приведенный выше основополагающий принцип Henry Herbert Donaldson от 1906–1915 гг. [81, 82].

4.4. Хомячок – человек

Данные о сопоставлении возрастных периодов жизни хомячка и человека также могут быть полезными для рассмотренной в разделе 1 экстраполяции возрастной радиочувствительности от лабораторных животных на человека, поскольку для хомячка имеются достаточно полные исследования [33, 131]. Но нами не было обнаружено никаких весомых источников, в которых сопоставлялись бы возрастные периоды хомячка и человека. Все данные этого рода сводятся к не раз называвшимся выше русско- и англоязычным «калькуляторам» on-line для вычисления соответствия возрастов самых различных животных и человека. В связи с этим, нами была сделана попытка, по аналогии с подходом в работе Quinn R., 2005 [77], позднее развитом индийскими авторами (Sengupta P., 2011; 2013 [3, 76]; Dutta S., Sengupta P., 2016 [4]), вывести собственную зависимость путем дискретного сопоставления реперных возрастных периодов и вех для хомячка и человека. Выяснилось, однако, что полные данные о возрастных периодах и их границах для *всего* жизненного цикла хомячка не опубликованы ни в одном из источников, которые нам удалось исследовать, включая объемные профильные монографии и работы как по лабораторным животным (западные [132–134] и отечественные [2, 6]), так и по биологии и содержанию собственно хомячков в лабораторных условиях [135–137]. Почти нет таких данных (или же они сомнительны) и в популярных руководствах по содержанию этих животных в домашних условиях [138, 139].

Тем не менее, скрининг разрозненных источников все-таки позволил получить относительно полную картину для возрастных периодов хомячка (понятно, что, вследствие неизмеримо большого числа работ, посвященных тем или иным медико-биологическим исследованиям на хомячках, собранные нами сведения можно дополнять и/или корректировать).

Сводные результаты анализа данных из публикаций представлены в табл. 6.

Из табл. 6 следует, что ни для одного вида лабораторных хомячков (всего же видов этих животных, включая декоративные, десятки [138, 139]) нет единой сводки данных. Наиболее обширная (но все же не полная) подборка получилась для сирийского (золотисто-

Таблица 6

**Показатели для возрастных периодов жизненного цикла лабораторных хомячков
по данным из разных источников**

Возрастной показатель	Вид хомячка	Возраст (диапазон возраста), мес	Источник
Грудное вскармливание	Джунгарский	0–0,2 (0–7 сут)	Wolczuk K., Kobak J. 2014 [140]
Отъем от груди	Джунгарский	0,2–0,7 (7–21 сут)	Wolczuk K., Kobak J. 2014 [140]
	Джунгарский	0,7–0,9 (21–28 сут)	Canadian Council on Animal Care, 1984 [135]; Hamster. Biology, Care, Diseases & Models. Wash- ington University. 1991 [137]
	Джунгарский	0,8–0,9 (25–28 сут)	О’Нил, 2005 [138]*
После отъема от груди (‘post-weaning’)	Джунгарский	0,7–3,0 (21–90 сут)	Wolczuk K., Kobak J. 2014 [140]
Препубертатный	Сирийский (золотистый)	0,7 (21 сут)	Romeo R.D. et al. 2003 [141]
Препубертатный, средний и поздний пубертатный	Сирийский (золотистый)	0,7; 1,1 и 1,6 (21, 35 и 49 сут)	Zehr J.L. et al. 2006 [142]
Пубертатный, самки	Сирийский (золотистый)	1,0	Canadian Council on Animal Care, 1984 [135]
Пубертатный (самцы и самки)	Все виды	1,4–1,8 (6–8 нед)	Hamster. Biology, Care, Diseases & Models. Wash- ington University, 1991 [137]
Возможность начала спари- вания для самок	Сирийский (золотистый)	1,4 (6 нед)	Canadian Council on Animal Care, 1984 [135]
	Китайский	2,5 (11 нед)	Canadian Council on Animal Care, 1984 [135]
Половая зрелость (‘sexual maturity’)	Сирийский (золотистый)	2,8 (12 нед)	Laboratory Hamsters. Academic Press, 1987 [136]
Взрослый	Сирийский (золотистый)	1,9 (58 сут)	Romeo R.D. et al. 2003 [141]
Молодая (‘young’) самка	Сирийский (золотистый)	3–6	Thorpe L.W., Connors T.J. 1975 [143]
Стареющая самка	Сирийский (золотистый)	14–20	Thorpe L.W., Connors T.J. 1975 [143]
Старый	Сирийский (золотистый)	18	Swanson L.J. et al. 1982 [144]**
Продолжительность жизни	Сирийский (золотистый)	Разные публикации: 10–23 аутбредные линии; 14–25 инбредные линии; в сред- нем 20–24	Laboratory Hamsters. Academic Press, 1987 [136]
	Джунгарский	До 36 мес (до 3 лет)	Западнюк И.П. и соавт. 1983 [2]
	Все виды	В среднем 24 мес (2 года); максимум 36 мес (3 года)	Hamster. Biology, Care, Diseases & Models. Wash- ington University, 1991 [137]

Примечание:

* Источник [138] – не научный. Это перевод краткого, популярного в мире англоязычного руководства по содержанию хомячков в домашних условиях.

** Согласно [144], масса тела и средняя масса семенников сирийского хомячка не изменяются в период от 12 до 24 мес.

Таблица 7

**Обобщенные литературные данные по возрастным показателям цикла жизни хомячков в сопоставлении с
параметрами жизни человека**

Возрастной период	Возраст хомячка, мес	Возраст человека, лет
Рождение	0	0
Отъем от груди	0,7 (21 день [135, 137])	0,5 [3, 100]
Пубертатный (самцы и самки)	1,6 (среднее от 6–8 нед [137])	11,5 [4]
Социально-половая зрелость (‘sexual maturity’ [4])	2,8 (12 нед [136])	20 [4]
Начало старения, самки	14 [143]	51 [3, 108]
Старый	18 [144]	67 (взято среднее от 60–74 лет для пожилого возраста по стандартам ВОЗ [145])
Средняя продолжительность жизни	24 [136, 137]	80 [4]*
Максимальная продолжительность жизни	36 [2, 137]	100 [146]**

Примечание:

* В работе [4], где принята такая высокая средняя продолжительность жизни для человека, рассматриваются данные как для развитых, так и для развивающихся и прочих стран. Вероятно, следует иметь в виду в том числе, что животные в лаборатории имеют наиболее благоприятные условия, которые продлевают жизнь (ср. к этому приведенные выше данные о продолжительности жизни серой крысы в дикой природе – не более 1 года [76], и в лаборатории – порой до значительно более чем 3 лет [117]).

** В популяциях людей продолжительность жизни 95 % индивидуумов (или меньше для большинства стран) не превышает значения 100 лет [146]. См. также обсуждение этого вопроса в [147]).

го) хомячка и для джунгарского хомячка²⁸. Поэтому для дальнейших оценок нами брались в расчет объе-

диненные данные для хомячков «как таковых», то есть для всех лабораторных видов в целом. Извлеченные из табл. 6 суммированные (или же наиболее общие) данные по возрастным реперам и периодам жизни хо-

²⁸ Согласно источнику от 1991 г. [137], в 90 % опытов с хомячками используется сирийский; на втором месте – китайский хомячок.

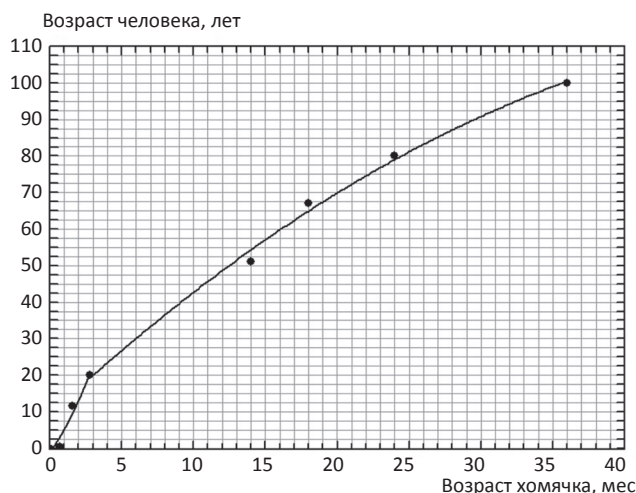


Рис. 5. Калибровочный график для оценки соотношений возрастов хомячка и человека. Построено по данным из различных источников (табл. 6 и 7). Двухфазная кривая; функции построения: период от рождения до половой зрелости (2,8 мес – хомячок; 20 лет – человек): $y = 3,860x - 1,240x^2$; $r = 0,997$; $p = 0,024$; от периода половой зрелости до смерти: $y = 4,546x - 0,049x^2$; $r = 0,990$; $p < 0,001$

мячков, в сопоставлении с показателями для человека, приведены в табл. 7.

Соотношение для всего жизненного цикла хомячка и человека наилучшим образом описывалось следующей формулой (здесь и далее: x – возраст хомячка, мес; y – возраст человека, лет):

$$y = 4,557x - 0,059x^2; r = 0,998; p < 0,001. \quad (1)$$

Однако весь период жизни отчетливо делился на две фазы.

Для начальной фазы, от рождения до момента половой зрелости (как бы социальной возможности реально участвовать в спаривании [136]), то есть до возраста 2,8 мес у хомячка (см. табл. 7), соответствующая формула имеет следующий вид:

$$y = 3,860x - 1,240x^2; r = 0,997; p = 0,024. \quad (2)$$

Зависимость для периода жизни от указанной «даты» зрелости до смерти наилучшим образом описывается уже иным уравнением:

$$y = 4,546x - 0,049x^2; r = 0,990; p < 0,001. \quad (3)$$

Три приведенные формулы, с разной степенью точности, могут служить в качестве расчетных «табельных» уравнений для оценки соответствующего возраста хомячков в терминах возраста человека. При этом выкладки опираются на весомые научные данные, опубликованные в большинстве случаев в фундаментальных зарубежных монографиях и руководствах (см. табл. 6 и 7).

На рис. 5 представлена соответствующая калибровочная кривая, которая является суммирующей для двух кривых, построенных для периодов: первый – от рождения и до социально-половой зрелости (формула (2)), второй – далее до смерти (формула (3)).

В целом, для грубых прикидок можно пользоваться, как сказано, также формулой (1), отражающей

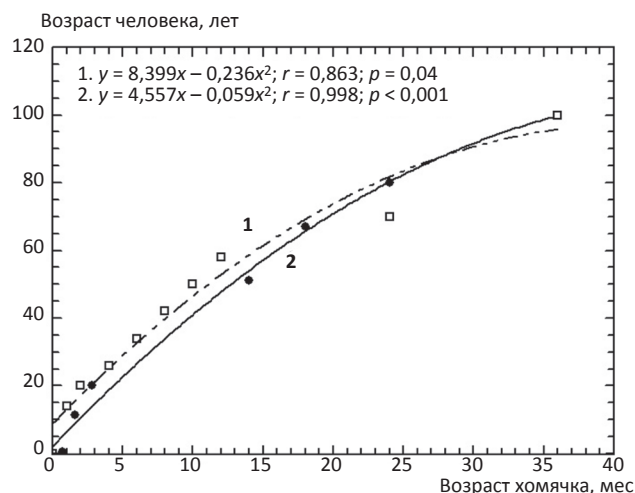


Рис. 6. Сопоставление возрастов хомячка и человека. Построено: 1 – по данным Web-ресурса ('Age Converter') [148] (только для иллюстрации; использование для научных целей некорректно); 2 – по данным из различных весомих источников (табл. 6 и 7). Подробности в тексте

зависимость для всего жизненного цикла хомячка. В этом плане представляет интерес сравнение полученной нами кривой с опубликованными в Интернете «калькуляторами» по расчету соотношений возрастов человека и животных. Была, как и для мышей (см. подраздел 4.2), выбрана первая (или, при поиске в другое время, одна из первых) соответствующая ссылка в Google ('Age Converter', но уже применительно к хомячку [148]). По приведенным в «калькуляторе» значениям для хомячка (дискретные возрастные промежутки, начиная от 1 и до 36 мес) были оценены там же соответствующие показатели для возраста человека (напомним, что никаких ссылок на методики или источники в подобных Web-ресурсах на английском или русском языке нет, за одним исключением для собак; см. ниже).

Полученные соотношения, взятые с Web-ресурса, наилучшим образом описывались следующим уравнением:

$$y = 8,399x - 0,236x^2; r = 0,863; p = 0,04. \quad (4)$$

На рис. 6 графически отражена названная зависимость, сравнительно с выведенной нами выше на основании научных источников кривой (по формуле (1)) для всего жизненного цикла хомячка и человека.

Из рис. 6 видно, что для основной части жизненного цикла хомячка (до 12–15 мес, что составляет порядка 46–55 лет для человека; см. рис. 5 и 6) непонятно на чем основанный Web-калькулятор [148] завышает соответствующие значение возраста человека (при сравнительном расчете по формулам 1 и 4 – на 20–40 %). Хотя для периодов старости и дряхлости полученная нами кривая и кривая, выполненная на основе данных из Web-источника [148], совпадают лучше (см. рис. 6). Но исследования на престарелых животных проводятся в весьма ограниченных рамках.

Таблица 8

Соотношение возрастов собаки массой 0–20 кг и человека по данным Rehm M., 2007 [151] (цитировано по [149, 150])

Возраст собаки, лет	Возраст человека, лет
0	0
1	7
2	13
3	20
4	26
5	33
6	40
7	44
8	48
9	52
10	56
11	60
12	64
13	68
14	72
15	76
16	80
17	84
18	88
19	92
20	96
21	100
22	104
23	108
24	112
25	116

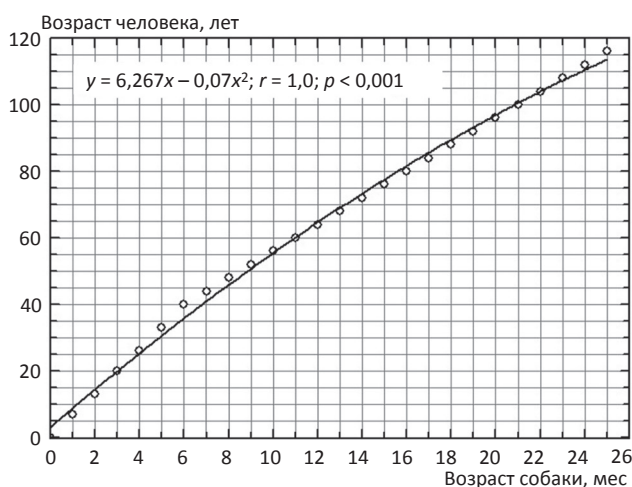


Рис. 7. Калибровочный график для оценки соотношений возрастов собаки и человека. Построено по данным из англоязычных Web-источников ([149, 150] и другие), в которых имеется ссылка на работу Rehm M., 2007 [151]

4.5. Собака – человек

Для собак, что уже отмечалось в разделе 1, также имеется ряд данных о возрастной радиочувствительности [32, 34, 42], поэтому важность информации о соотношении возрастов собаки и человека также вполне понятна.

Но, как и в случае с хомячками, научных или просто достоверных и весомых, хотя бы по формальным признакам, источников, в которых приводились бы соотношения между возрастом собаки и человека,

найден практически не было. За исключением одной работы, которая и была использована²⁹.

На ряде англоязычных сайтов, посвященных служебному или домашнему собаководству, приведена таблица соотношений возраста собак разной массы³⁰ возрасту человека (к примеру, в Web-источниках [149, 150]). Имеется ссылка на работу Rehm M., 2007, опубликованную в журнале 'Veterinary Economics' [151]. PubMed подобные источники не охватывает. Наша проверка по Сети показала, что такой журнал действительно есть, и указанная статья в нем была опубликована ('Article Index' [152]).

Сама работа [151] недоступна, поэтому соотношения возрастов для собак массой до 20 кг (обычно используемых в эксперименте) и человека были взяты из Web-источников [149, 150] (табл. 8).

Приведенная в [149–151] зависимость, согласно нашим выкладкам, наилучшим образом описывается уравнением:

$$y = 6,267x - 0,07x^2; r = 1,0; p < 0,001,$$

где y и x – возраст человека и собаки, лет. Соответствующая калибровочная кривая представлена на рис. 7.

Проверить выведенную зависимость путем сравнения данных о конкретных возрастных границах физиологических периодов собаки и человека (по аналогии с нашим исследованием для хомячков; см. предыдущий подраздел) не удалось по двум причинам. Во-первых, поиск данных для собаки как вида, вновь продемонстрировал неполноту надежных источников (не было информации для всего жизненного цикла), и, во-вторых, в тех случаях, когда информация все же имелась, границы соответствующих диапазонов оказывались слишком широкими. К примеру, в тематической главе из зарубежной монографии 2011 г. по педиатрии малых животных, для периода отлучения щенков от молочного кормления сказано следующее [153]: «Хотя отлучение может происходить в возрасте от 4 до 6 недель, этого не следует делать до 7,5–8 недель, а лучше – не раньше, чем через 10 недель»³¹. Определить здесь более или менее точную границу затруднительно (равно как и для начала пубертатного периода и пр., согласно указанному источнику [153]).

5. Заключение

Данные о соотношении возрастных периодов (физиологических, психологических, социальных и пр. возрастов) лабораторных животных и человека

²⁹ То есть, нам не пришлось, как в случае с хомячками, искать данные для отдельных возрастных периодов у собак и затем сопоставлять их с возрастом аналогичных периодов для человека, а потом выводить искомые формулу и кривую, хотя подобное исследование при необходимости каждый может провести сам.

³⁰ 0–20 кг, 20–80 кг, 80–90 кг и свыше 90 кг [149]. Или: 1–20 кг, 20–50 кг, 50–90 кг и свыше 90 кг [150].

³¹ 'Although weaning may occur from 4 to 6 weeks of age, a puppy should never be adopted before 7.5 to 8 weeks of age and best not before 10 weeks of age' [153].

важны для многих областей экспериментальных медико-биологических дисциплин, от радиобиологии и радиационной безопасности (в аспекте естественной и модифицированной возрастной радиочувствительности), до вопросов питания, токсикологии, поведения, психологии и пр. Настоящая публикация служит неким фрагментом-преамбулой для более обширного синтетического исследования данных о возрастной радиочувствительности животных применительно к экстраполяции выявленных закономерностей на человека, однако, понятно, ее результаты могут использоваться гораздо шире.

Целью представленной работы являлось выведение неких стандартных, «табельных» формул и построение калибровочных кривых, отражающих соотношение возрастных периодов животных в терминах возраста человека. Были проанализированы данные для лабораторных животных, для которых имеются соответствующие исследования возрастной радиочувствительности. Не удивительно, что таковыми оказались наиболее распространенные экспериментальные объекты – мыши, крысы, хомячки и собаки. Имеются еще отдельные разрозненные сведения о попытках изучить возрастную радиочувствительность и на иных животных (кролики (см. в [18]), морские свинки [40], ягнята [154], коровы (см. в [30]) и цыплята [155]). Но полученные данные для указанных видов либо неполны и не представляются законченными в плане показателей общей радиочувствительности, либо (как для цыплят, ягнят и коров), вряд ли имеют непосредственное отношение к радиационной безопасности.

В представленном исследовании путем анализа опубликованных данных как прямого³², так и косвенного³³ характера нами были выведены «стандартные» формулы и получены «табельные» калибровочные кривые, позволяющие сопоставить возраст мышей, крыс, хомячков и собак с возрастом человека. Все использованные источники и данные являлись научными и носили вполне достоверный, весомый характер. Параллельно выяснилось, что множество находящихся в англо- и русскоязычном Интернете безымянных «калькуляторов», якобы позволяющих переводить возраст практически любого животного (от мыши до кенгуру и слона) в возраст человека, дают при сравнительных оценках с полученными нами зависимостями не совпадающие результаты (как это оказалось на примере мыши, крысы и хомячка, разница в ту или иную сторону достигает 20–60 % для разных возрастов). Надо отметить также, что пользоваться этими источниками в научных целях было нельзя априори ни по субъективным (нет ссылок на конкретные методики), ни по объективным (нет уверенности в корректности расчетов) причинам.

³² То есть из работ, в которых непосредственно сопоставлялись возрастные периоды того или иного лабораторного животного и человека [3, 4, 75–81, 86, 114–116, 151].

³³ То есть данных о значении того или иного возрастного периода или границы для животного, что давало возможность сопоставить его с аналогичным параметром жизни человека.

Можно полагать, что полученные в настоящей работе данные заполняют имевшиеся научные пробелы. Важным является также то, что накопленные к настоящему времени данные и разработанные соответствующие подходы были разобраны здесь весьма подробно (судя по всему, если брать число видов, – впервые, и не только в русскоязычной литературе). В результате на их основе заинтересованный исследователь получает возможность вывести собственные соотношения для возраста иного, не рассмотренного нами, животного и человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лейн-Петер У. Обеспечение научных исследований лабораторными животными. – М.: Медицина. 1964. 194 с.
2. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд. – Киев: Вища школа. Головное изд-во. 1983. 383 с.
3. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's // Int. J. Prev. Med. 2013. Vol. 4. № 6. P. 624–630.
4. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: relating their ages // Life Sci. 2016. Vol. 152. P. 244–248.
5. Laboratory rats // In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf>. (Дата обращения 26.06.2017.)
6. Асташкин Е.И., Ачкасов Е.Е., Афонин К.В. и соавт. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко и С.В. Грачева. М. 2010. 343 с. <http://www.scbmt.ru/mag/rukovodstvo.pdf>. (Дата обращения 26.10.2017.)
7. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. – М.: Высш. шк. 2004. 549 с.
8. Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. В четырех томах. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ. 2004. 992 с.
9. Williams J.P., Brown Stephen L., Georges G.E. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure // Radiat. Res. 2010. Vol. 173. № 4. P. 557–578.
10. Chua H.L., Plett P.A., Sampson C.H. et al. Long-term hematopoietic stem cell damage in a murine model of the hematopoietic syndrome of the acute radiation syndrome // Health Phys. 2012. Vol. 103. № 4. P. 356–366.
11. Unthank J.L., Miller S.J., Quikery A.K. et al. Delayed effects of acute radiation exposure in a murine model of the H-ARS: multiple-organ injury consequent to <10 Gy total body irradiation // Health Phys. 2015. Vol. 109. № 5. P. 511–521.
12. IARC International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. – Lyon. France. 2006. 27 pp.
13. Crump K.S., Duport P., Jiang H. et al. A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. 2012. Vol. 15. № 3. P. 210–231.
14. Clifton D.K., Bremner W.J. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse // J. Androl. 1983. Vol. 4. № 6. P. 387–392.
15. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // Ann. ICRP. 2012. Vol. 41. № 1/2. 325 pp.
16. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York. 2008. P. 17–322.
17. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex Hereditary effects of radiation. United Nations. – New York. 2001. P. 5–160.
18. Шпапо Л.А., Фокина Т.В., Миримова Т.Д. и соавт. Особен-

- ности реакции растущего организма на действие ионизирующей радиации. – М.: Медгиз. 1960. 180 с.
19. Furth J., Furth O.B. // Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with x-rays. I. Incidence and types of neoplasms // *Amer. J. Cancer*. 1936. Vol. 28. P. 54–65.
20. Quastler H. Studies on roentgen death in mice. II. Body weight and sensitivity // *Amer. J. Roentgenol. and Radiat. Ther.* 1945. Vol. 54. P. 457–461.
21. Abrams H.L. Influence of age, body weight, and sex on susceptibility of mice to the lethal effects of X-radiation // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1951. Vol. 76. № 4. P. 729–732.
22. Sacher G.A. Dependence of acute radiosensitivity on age in adult female mouse // *Science*. 1957. Vol. 125. № 3256. P. 1039–1040.
23. Русанов А.М. Выносливость белых мышей к воздействию рентгеновых лучей в различные периоды развития // *Вестн. рентгенол. радиол.* 1955. № 3. С. 17–19.
24. Холин В.В. Особенности реакций растущего организма при воздействии массивных доз проникающих излучений // *Мед. радиология*. 1956. Т. 1. № 2. С. 75–80.
25. Холин В.В. О некоторых особенностях реагирования крыс на облучение рентгеновыми лучами в зависимости от возраста и дозы // *Мед. радиология*. 1956. Т. 1. № 4. С. 22–25.
26. Kohn H.I., Kallman R.F. Age, growth, and the LD₅₀ of x-rays // *Science*. 1956. Vol. 124. № 3231. P. 1078.
27. Crossfill M.L., Lindop P.J., Rotblat J. Variation of sensitivity to ionizing radiation with age // *Nature*. 1959. Vol. 183. № 4677. P. 1729–1730.
28. Холин В.В. Экспериментальные данные к установлению ЛД₅₀ для животных, облученных в разные периоды постнатального развития // *Радиобиология*. 1961. Т. 1. № 5. С. 750–751.
29. Холин В.В. Средняя продолжительность жизни крыс при облучении на различных стадиях постнатального развития // *Бюлл. экспер. биол. мед.* 1962. Т. 53. С. 28–31.
30. Fowler J.F. Влияние возраста на радиочувствительность // В сб.: «Радиационные эффекты в физике, химии и биологии». Пер. с англ. В.И. Кадрора и А.В. Савича. Под ред. Д.Э. Гродзенского и П.Д. Горизонтова. – М.: Атомиздат. 1965. С. 353–380. (Radiation Effects in Physics, Chemistry and Biology. Proc. 2th Intern. Congress of Radiation Research, Harrogate, Great Britain, August 5–11, 1962. Ed. by M. Ebert, A. Howard. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1963).
31. Jones D.C.L., Kimeldorf D.J. Effect of age at irradiation on life span in the male rat // *Radiat. Res.* 1964. Vol. 22. № 1. P. 106–115.
32. Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole C.M. The response of the beagle dog to cobalt-60 gamma radiation: determination of the LD₅₀₍₃₀₎ and description of associated changes // *Radiat. Res.* 1968. Vol. 35. № 3. P. 681–708.
33. Ward B.C., Childress J.R., Jessup G.L. Jr, Lappenbusch W.L. Radiation mortality in the Chinese hamster, *Cricetulus griseus*, in relation to age // *Radiat. Res.* 1972. Vol. 51. № 3. P. 599–607.
34. Garner R.J., Phemister R.D., Angleton G.M. et al. Effect of age on the acute lethal response of the beagle to cobalt-60 gamma radiation // *Radiat. Res.* 1974. Vol. 58. № 2. P. 190–195.
35. Конопляникова О.А., Конопляников А.Г. Возрастные изменения радиочувствительности животных и критических клеточных систем. Сообщение 1. Выживаемость при облучении в «костномозговом» диапазоне доз и общая характеристика состояния пула КОЕ // *Радиобиология*. 1977. Т. 17. № 6. С. 844–848.
36. Yuhas J.M., Storer J.B. The effect of age on two modes of radiation death and on hematopoietic cell survival in the mouse // *Radiat. Res.* 1967. Vol. 32. № 3. P. 596–605.
37. Yuhas J.M., Huang D., Storer J.B. Residual radiation injury: hematopoietic and gastrointestinal involvement in relation to age // *Radiat. Res.* 1969. Vol. 38. № 3. P. 501–512.
38. Denekamp J.: Residual radiation damage in mouse skin 5 to 8 months after irradiation // *Radiology*. 1975. Vol. 115. № 1. P. 191–195.
39. Siemann D.W., Hill R.P., Bush R.S. Animal age: a factor influencing the time of death following local thoracic irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979. Vol. 5. № 11–12. P. 2069–2072.
40. Book S.A., McNeill D.A., Spangler W.L. Age and its influence on effects of iodine-131 in guinea pig thyroid glands // *Radiat. Res.* 1980. Vol. 81. № 2. P. 254–261.
41. Конопляникова О.А., Конопляников А.Г. Возрастные изменения радиочувствительности животных и критических клеточных систем. Выживаемость стволовых клеток эпителия тонкого кишечника и 4–5-суточная смертность мышей разного возраста после облучения // *Радиобиология*. 1984. Т. 24. № 2. С. 249–252.
42. Даренская Н.Г., Насонова Т.А. Оценка влияния физических и биологических факторов на особенности развития кроветворной формы лучевой болезни собак и двух видов обезьян // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2005. Т. 45. № 1. С. 73–78.
43. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов. Радиобиологическое обоснование. – М.: Экономика. 2009. 639 с.
44. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. и соавт. Космическая радиобиология за 55 лет (к 50-летию ГНЦ РФ – ИМБП РАН). Российская академия наук, Институт медико-биологических проблем и др. – М.: Экономика. 2013. 303 с.
45. Jordan S.W. Late gonadal radiation effects // *Hum. Pathol.* 1971. Vol. 2. № 4. P. 551–558.
46. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Early effects in man of high doses of radiation. United Nations. – New York. 1988. P. 545–647.
47. Kamada N., Shigeta C., Kuramoto A. et al. Acute and late effects of A-Bomb radiation studied in a group of young girls with a defined condition at the time of bombing // *J. Radiat. Res.* 1989. Vol. 30. P. 218–225.
48. Fujita S., Kato H., Schull W.J. The LD₅₀ associated with exposure to the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki // *J. Radiat. Res.* 1991. Suppl. P. 154–161.
49. Medical Management of Radiation Accidents, Second Edition. Ed. by: I. Gusev, A. Guskova, F.A. Mettler. – Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press. 2001. 652 pp.
50. Stricklin D., Millage K. Evaluation of demographic factors that influence acute radiation response // *Health Phys.* 2012. Vol. 103. № 2. P. 210–206.
51. Mole R.H. The LD₅₀ for uniform low LET irradiation of man // *Brit. J. Radiol.* 1984. Vol. 57. № 677. P. 355–369.
52. Strom D.J. Health impacts from acute radiation exposure. Prepared for the Office of Security Affairs U.S. Department of Energy under Contract DE-AC06-76RLO 1830. – Pacific Northwest National Laboratory Richland, Washington, September 2003. 41 pp.
53. AGIR. 2013. Human Radiosensitivity. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-21. Health Protection Agency, Chilton. 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/333058/RCE-21_v2_for_website.pdf. (Дата обращения 11.11.2017).
54. Tudway R.C. The age factor in the susceptibility of man and animals to radiation. III. The age of the patient and tolerance to radiation // *Brit. J. Radiol.* 1962. Vol. 35. P. 36–42.
55. Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и соавт. Радиация и патология. Под общ. ред. А.Ф. Цыба. – М.: Высш. шк. 2005. 341 с.
56. Mettler F.A. Medical effects and risks of exposure to ionising radiation // *J. Radiol. Prot.* 2012. Vol. 32. № 1. P. N9–N13.
57. Balonov M.I., Shrimpton P.C. Effective dose and risks from medical X-ray procedures // *Ann. ICRP*. 2012. Vol. 41. № 3–4. P. 129–141.
58. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses. – New York. 2000. P. 73–175.
59. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>. (Дата обращения 18.09.17.)
60. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. – Am-

- sterdam – New-York: Elsevier. 2006. 147 pp.
61. DiCarlo A.L., Maher C., Hick J.L. et al. Radiation injury after a nuclear detonation: medical consequences and the need for scarce resources allocation // *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011. Vol. 5. Suppl. 1. P. S32–S44.
 62. Adams T.G., Sumner L.E., Casagrande R. Estimating risk of hematopoietic acute radiation syndrome in children // *Health Phys.* 2017 Sep 29. doi: 10.1097/HP.0000000000000720.
 63. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Late deterministic effects in children. – New York. 1993. P. 869–922.
 64. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. – New York. 2013. P. 1–268.
 65. Hendry J.H., Niwa O., Barcellos-Hoff M.H. et al. ICRP Publication 131: Stem cell biology with respect to carcinogenesis aspects of radiological protection // *Ann. ICRP.* 2016. Vol. 45. № 1. Suppl. P. 239–252.
 66. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // *Ann. ICRP.* Vol. 37. № 2–4. 329 pp.
 67. ICRP Publication 72. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 5. Compilation of ingestion and inhalation dose coefficients // *Ann. ICRP.* 1996. Vol. 26. № 1. P. 1–91.
 68. Children and Radiation. Children's Health and the Environment // WHO Training Package for the Health Sector. World Health Organization. 2009. 41 pp. <http://www.who.int/ceh/capacity/radiation.pdf>. (Дата обращения 13.11.2017.)
 69. Власов В.В. Эпидемиология. 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 464 с.
 70. Canadian Council on Animal Care in Science. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. <https://www.ccac.ca>; <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf>. (Дата обращения 26.10.2017.)
 71. Synthetic Study. World Health Organization Centre for Health Development. A Glossary of terms for Community Health Care and Services for Older Persons. 2004. Цитировано по: 'The Rulebase Foundation'. https://definedterm.com/synthetic_study. (Дата обращения 26.06.2017.)
 72. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. № 1. P. 1–9.
 73. Friedenreich C.M. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 31. № 1. P. 86–87.
 74. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек RET/PTC в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
 75. Flurkey K., Curren J.M., Harrison D.E. The mouse in aging research // In: *The Mouse in Biomedical Research*. 2nd Edition. Ed. by J.G. Fox et al. American College Laboratory Animal Medicine. – Burlington, MA: Elsevier. 2007. P. 637–672. <https://www.jax.org/research-and-faculty/research-labs/the-harrison-lab/gerontology/life-span-as-a-biomarker>. (Дата обращения 11.11.2017.)
 76. Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? // *Biomed. Internat.* 2011. Vol. 2. P. 81–89. <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80>. (Дата обращения 26.06.2017.)
 77. Quinn R. Comparing rat's to human's age: How old is my rat in people years? // *Nutrition.* 2005. Vol. 21. № 6. P. 775–777.
 78. Andreollo N.A., dos Santos E.F., Araujo M.R., Lopes L.R. Rat's age versus human's age: what is the relationship? // *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.* 2012. Vol. 25. № 1. P. 49–51.
 79. Demetrius L. Of mice and men. When it comes to studying ageing and the means to slow it down, mice are not just small humans // *EMBO Rep.* 2005. Vol. 6. Spec. No. P. S39–S44.
 80. Demetrius L. Aging in mouse and human systems: a comparative study // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1067. P. 66–82.
 81. Donaldson H.H. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body // In: *Boas Anniversary volume.* – N.Y.: G.E. Stechert & Co. 1906. P. 5–26.
 82. Donaldson H.H. The rat. Reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*) // *Memoirs of The Wistar Institute of Anatomy and Biology.* № 6. Philadelphia. 1915. 300 pp. <http://www.biodiversity-library.org/item/62983#page/8/mode/1up>. (Дата обращения 10.12.2017.)
 83. Slonaker J.R. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat // *Amer. J. Physiol.* 1924. Vol. 68. P. 294–315.
 84. Ruth E.B. Metamorphosis of the pubic symphysis. I. The white rat (*Mus norvegicus albinus*) // *Anat. Rec.* 1935. Vol. 64. № 1. P. 1–7.
 85. Chappel S.C., Ramaley J.A. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat // *Biol. Reprod.* 1985. Vol. 32. № 3. P. 567–573.
 86. Поворознюк В.В., Гопкалова И.В., Григорьева Н.В. Особенности изменений минеральной плотности костной ткани у белых крыс линии Вистар в зависимости от возраста и пола // *Пробл. старения и долголетия (Киев).* 2011. Т. 20. № 4. С. 393–401. http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_4.pdf. (Дата обращения 14.11.2017.)
 87. Chou C., Lee P., Lu K., Yu H. A population study of house mice (*Mus musculus castaneus*) inhabiting rice granaries in Taiwan // *Zool. Stud.* 1998. Vol. 37. № 3. P. 201–212.
 88. Augusteyn R.C. Growth of eye lens: 1. Weight accumulation in multiple species // *Mol. Vis.* 2014. Vol. 20. P. 410–426.
 89. Rowe F.P., Bradfield A., Quir R.J., Swinney T. Relationship between eye lens weight and age in the wild house mouse (*Mus musculus*) // *J. Appl. Ecol.* 1985. Vol. 22. № 1. P. 55–61.
 90. Birney E.C., Jenness R., Baird D.D. Eye lens proteins as criteria of age in cotton rats // *J. Wildl. Manag.* 1975. Vol. 39. № 4. P. 718–728.
 91. Hardy A.R., Quir R.J., Huson L.W. Estimation of age in the Norway rat (*Rattus norvegicus*) from the weight of the eye lens // *J. Appl. Ecol.* 1983. Vol. 20. № 1. P. 97–102.
 92. Lord D.R. The lens as an indicator of age in cotton-tail rabbits // *J. Wildl. Manag.* 1959. Vol. 23. P. 358–360.
 93. Kilborn S.H., Trudel G., Uthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals // *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 2002. Vol. 41. № 5. P. 21–26.
 94. Roberto M., Favia A., Lozupone E. A topographical analysis of the post-natal bone growth in the cochlea of the dog // *J. Laryngol. Otol.* 1997. Vol. 111. № 1. P. 23–29.
 95. Korenbrot C.C., Huhtaniemi I.T., Weiner R.I. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat // *Biol. Reprod.* 1977. Vol. 17. № 2. P. 298–303.
 96. King H.D. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it // *Anat. Rec.* 1915. Vol. 9. № 3. P. 213–231.
 97. Pooley S.M. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals // *Lab. Anim. Sci.* 1972. Vol. 22. № 5. P. 758–779.
 98. Adams N., Boice R. A longitudinal study of dominance in an outdoor colony of domestic rats // *J. Comp. Psychol.* 1983. Vol. 97. № 1. P. 24–33.
 99. Wilkinson J.E., Burmeister L., Brooks S.V. et al. Rapamycin slows aging in mice // *Aging Cell.* 2012. Vol. 11. № 4. P. 675–682.
 100. American Academy of Pediatrics. Revised breastfeeding recommendations. 2005. <http://www.covenantcarepediatrics.com/american-academy-pediatrics-revises-breastfeeding-recommendations/>. (Дата обращения 14.11.2017.)
 101. An age entry for *Mus musculus* // In: *An Age Database of Animal Ageing and Longevity.* 2017. http://genomics.senescence.info/species/entry.php?species=Mus_musculus. (Дата обращения 10.12.2017.)
 102. Mouse Mourned: Yoda dies at age 4 // *Science News. Magazin of the Society for Science & Public.* April 29. 2004. <https://www.sciencenews.org/article/mouse-mourned-yoda-dies-age-4>. (Дата обращения 14.11.2017.)
 103. Hagenauer M.H., Perryman J.I., Lee T.M., Carskadon M.A. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep // *Dev. Neurosci.* 2009. Vol. 31. № 4. P. 276–284.
 104. Kercmar J., Tobet S., Majdic G. Social isolation during puberty

- affects female sexual behavior in mice // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 337–341.
105. Austad S.N. Comparing aging and life histories in mammals // *Exp. Gerontol.* 1998. Vol. 32. № 1–2. P. 22–38.
106. Taft R.A., Davisson M., Wiles M.V. Know thy mouse // *Trends Genet.* 2006. Vol. 22. № 12. P. 649–653.
107. Grant J.C. The upper limb // In: *Grant's Atlas of Anatomy*. 6th ed. Ed. by J.C. Grant. – Baltimore: Williams & Wilkins. 1972. P. 100.
108. Svedbrant J., Bark R., Hultcrantz M., Hederstierna C. Hearing decline in menopausal women—a 10-year follow-up // *Acta Otolaryngol.* 2015. Vol. 135. № 8. P. 807–813.
109. Конвертер возраста // Сайт 'Wpcal'. <https://wpcalc.com/konverter-vozrasta/>. (Дата обращения 15.11.2017.)
110. Конвертер возраста // Сайт 'Allcalc'. <http://allcalc.ru/node/795>. (Дата обращения 15.11.2017.)
111. Mouse age calculator // Site 'Age Converter'. <http://www.age-converter.com/mouse-age-calculator.html>. (Дата обращения 15.11.2017.)
112. Pass D., Freeth G. The rat // *Anzcart News*. 1993. Vol. 6. № 4. P. 1–4.
113. Западнюк В.И. Гериатрическая фармакология. – Киев: Здоров'я. 1977. 340 с.
114. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // В кн.: «Эволюция темпов индивидуального развития животных». – М.: Наука. 1977. С. 249–266.
115. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. № 4 (22). С. 125–126.
116. Rat Behavior and Biology. Sections: a) Biological Statistics of the Norway Rat. <http://www.ratbehavior.org/Stats.htm> and b) How old is a rat in human years? <http://www.ratbehavior.org/RatYears.htm>. (Дата обращения 15.11.2017. Согласно данным из [78], в 2011 г. сайт и материал уже существовали. На сайте указан копирайт от 2003–2004 гг.)
117. Koolhaas J.M. The laboratory rat // In: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*, Eighth Edition. Ed. by R. Hubrecht, & J. Kirkwood. University of Groningen. 2010. P. 311–326. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/summary>. (Дата обращения 15.11.2017.)
118. McCormick D.L. Preclinical evaluation of carcinogenicity using the rodent two-year bioassay // In: *A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development*. Ed. by A.S. Faqi. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2013. P. 423–435.
119. Nakazawa M., Tawaratani T., Uchimoto H. et al. Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats // *Exp. Anim.* 2001. Vol. 50. № 2. P. 99–103.
120. Calhoun J.B. The Ecology and Sociology of the Norway Rat. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Bethesda, Maryland: US Government Printing Office. 1963. 288 pp.
121. Donaldson H.H. The rat: data and reference tables. 2nd ed., revised and enlarged. American Anatomical Memoir of The Wistar Institute of Anatomy and Biology. No. 6. Philadelphia. 1924. 469 pp. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.)
122. The rat; reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*), by Donaldson, Henry Herbert, 1857–1938. Published 1915. M. Bound reprints. – Philadelphia (Publisher). 1986. 300 pp.
123. Long J.A., Evans A.M. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat // *Anat. Rec.* 1920. Vol. 18. P. 244–256.
124. Freudenberg C.B. A comparison of the Wistar albino and the Long-Evans hybrid strain of the Norway rat // *Amer. J. Anat.* 1932. Vol. 50. № 2. P. 293–350.
125. The Laboratory Rat. Vol. 1. Biology and Diseases. Ed. by H.J. Baker, J.R. Lindsey, S.H. Weisbroth. – New York. Academic Press. 1979.
126. The Laboratory Rat. Second edition. Ed. by M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2006. 912 pp.
127. Weihe W.H. The laboratory rat // In: *UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*. 6th. Ed. by T. Pool. Longman Scientific and Technical. – Harlow. 1987.
128. Engelbregt M.J., Houdijk M.E., Popp-Snijders C., Delemarrevan de Waal H.A. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats // *Pediatr. Res.* 2000. Vol. 48. № 6. P. 803–807.
129. Kohn D.F., Clifford C.B. Biology and diseases of rats // In: *Laboratory animal medicine*. 2nd. Ed. by J.G. Fox, L.C. Anderson, F.M. Loew, F.W. Quimby. – New York: Academic Press. 2002. P. 121–165.
130. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // In: *Research methodology in the medical and biological sciences*. Ed. by P. Laake, H.B. Benestad, B.R. – Olsen. Academic Press, Elsevier. 2007. P. 1–32.
131. Ward B.C., Childress J.R., Jessup G.I. Effect of age on radiation mortality in the Chinese hamster // In: *Radiation Bioeffects, Summary Report*, Jan.-Dec. 1969. Ed. by D.M. Hodge. U.S. Public Health Service Bureau of Radiological Health Report. No. BRH/DBE 70-1. 1970 // *Radiat. Res.* 1970. Vol. 43. P. 242.
132. Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook. 2nd Edition. Office of Laboratory Animal Welfare. – National Institutes of Health. 2002. 210 pp.
133. Handbook of Laboratory Animal Science. 2nd Edition. Vol. I. Essential Principles and Practices. Ed. by J. Hau, G.L. Van Hoosier, Jr. – Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press. 2003. 548 pp.
134. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th Edition // Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Institute for Laboratory Animal Research. Division on Earth and Life Studies. – Washington D.C.: The National Academies Press. 2011. 220 pp.
135. Hamsters // In: Site 'Canadian Council on Animal Care in Science. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Vol. 2. 1984. <https://www.cac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/hamsters.pdf>. 11 pp. (Дата обращения 26.06.2017.)
136. Laboratory Hamsters. Ed. by G.L. Van Hoosier, C.W. McPherson. – Orlando, San Diego, New York, Austin, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press Inc. 1987. 400 pp.
137. Hamster. Biology, Care, Diseases & Models // NetVet & the Electronic Zoo. – Washington University. Division of Comparative Medicine. St. Louis, Missouri. 1991. <http://netvet.wustl.edu/species/hamsters/hamstbio.txt>. (Дата обращения 13.11.2017.)
138. О'Нил А. Хомячки. Пер. с англ. Т.В. Лисициной. – М.: Аквариум-Принт. 2005. 31 с.
139. Нестерова Д. Хомячки. – ЛитРес. Вече. 2008. 340 с.
140. Wolczuk K., Kobak J. Post-natal growth of the gastrointestinal tract of the Siberian hamster: morphometric analysis // *Anat. Histol. Embryol.* 2014. Vol. 43. № 6. P. 453–467.
141. Romeo R.D., Schulz K.M., Nelson A.L. et al. Testosterone, puberty, and the pattern of male aggression in Syrian hamsters // *Dev. Psychobiol.* 2003. Vol. 43. № 2. P. 102–108.
142. Zehr J.L., Todd B.J., Schulz K.M. et al. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster // *J. Neurobiol.* 2006. Vol. 66. № 6. P. 578–590.
143. Thorpe L.W., Connors T.J. The distribution of uterine glycogen during early pregnancy in the young and senescent Golden hamster // *J. Gerontol.* 1975. Vol. 30. № 2. P. 149–153.
144. Swanson L.J., Desjardins C., Turek F.W. Aging of the reproductive system in the male hamster: behavioral and endocrine patterns // *Biol. Reprod.* 1982. Vol. 26. P. 791–799.
145. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах. Том 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия. Под редакцией В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – М: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 720 с.
146. Carnes B.A., Olshansky S.J., Hayflick L. Can human biology allow most of us to become centenarians? // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68. № 2. P. 136–142.
147. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжитель-

- ности жизни. Под ред. В.П. Скулачева. 2-е изд. – М.: Наука. 1991. 280 с.
148. Hamster age calculator // Site 'Age Converter'. <http://www.age-converter.com/hamster-age-calculator.html>. (Дата обращения 18.11.2017.)
149. Preventive Care for Your Dog. Pet Health Network. <http://www.pethealthnetwork.com/dog-health/dog-checkups-preventive-care/how-old-your-dog-people-years/>. (Дата обращения 19.11.2017.)
150. How Old is Your Dog in People Years? // Pet Health Network Contributors. <http://www.pethealthnetwork.com/dog-health/dog-checkups-preventive-care/how-old-your-dog-people-years/>. (Дата обращения 18.11.2017.)
151. Rehm M. Seeing double: twice-yearly wellness exams // Veterinary Economics. 2007. Vol. 48. № 10. P. 40–48.
152. Veterinary Economics. 2007 Article Index. http://files.dvm360.com/alfresco_images/DVM360/2013/11/17/52c4f5be-6f10-4943-9572-acb4547ac0d5/article-480678.pdf. (Дата обращения 19.11.2017.)
153. Luescher U.A. Canine Behavioral Development // In: Small Animal Pediatrics. Ed. by M.E. Peterson, M.A. Kutzler. St. Louis: Elsevier. 2011. 544 pp. [https://www.fondation-barry.ch/sites/default/files/wissenschaftliches/Canine %20behavioral %20development.pdf](https://www.fondation-barry.ch/sites/default/files/wissenschaftliches/Canine%20behavioral%20development.pdf). (Дата обращения 19.11.2017.)
154. Roberts P.B., Pfeffer A.T. Evidence for a decreased susceptibility to acute radiation lethality in young lambs // Health Phys. 1980. Vol. 39. № 2. P. 225–229.
155. Асташева Н.П., Анненков Б.Н., Храмцова Л.К., Финов В.П. Действие γ -излучения на выживаемость, развитие и продуктивность цыплят бройлеров // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 1. С. 43–46.

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 5–27. DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. № 1. P. 5–27

Radiation Biology

DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014

The Relationship between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, E.S. Zubenkova¹, A.A. Wainson^{1,2}, A.P. Biryukov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru;
2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

A.N. Koterov – Head of Laboratory, Dr. Sc. Biol.; L.N. Ushenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; E.S. Zubenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; A.A. Wainson – Head of Group, Dr. Sc. Biol.; Prof.; A.P. Biryukov – Head of Department, Dr. Sc. Med., Prof.

Abstract

Purpose: Survey-synthetic study of published scientific data on the relationship between the ages of the most used laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and humans to obtain the corresponding formula dependencies and calibration curves.

Basis: The work is a preamble for a more extensive analysis of data on the age-related radiosensitivity of animals as applied to the extrapolation of the revealed patterns to humans. The presented introductory review of the history of research in this field showed that the main works were carried out in the 1950s – 1960s, and, much less, in the 1970s, and the results, apparently, produced almost nothing for practical radiation medicine and radiation safety. Investigations of the relationship between the age and the radiosensitivity for the human which were exposed to total irradiation in significant doses were practically not found although such data are important because of the permanent threat of nuclear incidents and terrorism. In this regard, the quantitative transfer of the corresponding dependencies, identified for various species of animals, on the situation with acute human radiation syndrome continues to be relevant. In its entirety, according to our analysis of sources it has not been carried out until now, including the documents of UNSCEAR, ICRP, WHO, and others.

Material and methods: Data on physiological age periods and their boundaries for animals and humans, published in reliable scientific sources, were used for calculations and general analysis. Based on the extracted values (from tables and one chart of originals), using the IBM SPSS and Statistica programs, a formula was derived for the 'standard' dependencies on 'age of the animal – age of the human' and a corresponding calibration schedule was constructed. Both direct and indirect data were used. In the first case (mice, rats, dogs) we used the data for direct comparison of the age periods of animals and humans and in the second (mice, rats, hamsters) we used the quantitative information about a particular age period for an animal. It allowed us to conduct own comparison of such data with a similar period of human life.

Results: 'Standard' formulas were derived and 'standard' calibration curves were obtained, which made it possible to compare the age of mice, rats, hamsters and dogs with human age. In parallel, it turned out that many of the so-called 'calculators' in the English and Russian-language Internet, which can translate the age of almost any animal into human age (according to the statements of their developers), give the mistakes at comparative estimates with the observed dependencies on the basis of scientific data (difference up to 20–60 %).

Conclusions: The obtained data fill the existing scientific gaps, creating the prerequisites for both comparison of the parameters of the age-related radiosensitivity of laboratory animals and humans (important for radiation safety) and for use in other experimental areas of biomedical disciplines. On the basis of detailed approaches to the problem considered in the paper, it is possible to derive similar relationships for the age of any other animal and human.

Key words: *relationship age of animal – age of human, mice, rat, hamster, dog, age-dependent radiosensitivity*

REFERENCES

1. Lane-Peter W. Provision of Laboratory Animals for Research: a Practical Guide. Amsterdam; New York: Elsevier Pub. Co. 1961. 147 p. (Translated in Russian: Moscow, Meditsina, 1964. 194 p.)
2. Zapadnuk I.P., Zapadnuk V.I., Zakharia E.A., Zapadnuk B.V. The Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiment. 3rd ed. – Kiev: Vishcha school. Head Publishing, 1983. 383 p. (In Russ.)
3. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. Int J Prev Med. 2013;4(6):624–630.
4. Dutta S, Sengupta P. Men and mice: relating their ages. Life Sci. 2016;152:244–248. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.10.025.
5. Laboratory rats. In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals,

- Volume 2. 1984. Available at: <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (Accessed 26.06.2017).
6. Astashkin EI, Achykasov EE, Aphonin KV, Berzin IA, Beskova TB, Bolotskikh LA, et al. (38 authors) Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technology. Ed. by NN Karkishchenko and SV. Grachev. Moscow, 2010. 343 p. Available at: <http://www.scbmt.ru/mag/rukovodstvo.pdf>. (Accessed 26.10.2017.) (In Russ.)
 7. Yarmonenko SP, Wainson AA. Radiobiology of Humans and Animals. – Moscow, Visshaya Shkola, 2004. 549 p. (In Russ.)
 8. Radiation Medicine. Ed. by LA Il'yin. In four volumes. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT., 2004. 992 p. (In Russ.)
 9. Williams JP, Brown Stephen L, Georges GE. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure. *Radiat Res.* 2010;173(4):557–578. DOI: 10.1667/RR1880.1.
 10. Chua HL, Plett PA, Sampson CH, Joshi M, Tabbey R, Katz BP, et al. (8 authors) Long-term hematopoietic stem cell damage in a murine model of the hematopoietic syndrome of the acute radiation syndrome // *Health Phys.* 2012. V. 103. № 4. P. 356–366. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182666d6f.
 11. Unthank JL, Miller SJ, Quickery AK, Ferguson EL, Wang M, Sampson CH, et al. (18 authors) Delayed effects of acute radiation exposure in a murine model of the H-ARS: multiple-organ injury consequent to <10 Gy total body irradiation. *Health Phys.* 2015;109(5):511–521. DOI: 10.1097/HP.0000000000000357.
 12. IARC International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. Lyon, France, 2006. – 27 pp.
 13. Crump KS, Duport P, Jiang H, Shilnikova NS, Krewski D, Zielinski JM. A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2012;15(3):210–231. DOI: 10.1080/10937404.2012.659140.
 14. Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl.* 1983;4(6):387–392.
 15. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // *Ann. ICRP.* 2012. V. 41. № 1/2. 325 p.
 16. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York, 2008. P. 17–322.
 17. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex Hereditary effects of radiation. United Nations. – New York, 2001. P. 5–160.
 18. Shparo LA, Fokina TV, Mirimova TD, Rassadina ZA, Melgunova TM, Moskacheva KA. The Features of the Reaction of a Growing Organism to the Action of Ionizing Radiation. – Moscow: Medgiz, 1960. 180 p. (In Russ.)
 19. Furth J, Furth OB. Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with x-rays. I. Incidence and types of neoplasms. *Am J Cancer.* 1936;28:54–65.
 20. Quastler H. Studies on roentgen death in mice. II. Body weight and sensitivity. *Am J Roentgenol and Rad Ther.* 1945;54:457–461.
 21. Abrams HL. Influence of age, body weight, and sex on susceptibility of mice to the lethal effects of X-radiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951;76(4):729–732.
 22. Sacher GA. Dependence of acute radiosensitivity on age in adult female mouse. *Science.* 1957;125(3256):1039–1040.
 23. Rusanov AM. Resistance of white mice to roentgen rays in various stages of development. *Vestn. Rentgenol. Radiol.* 1955. № 3. P. 17–19. (In Russ.)
 24. Kholin VV. Characteristics of reactions of the growing organism to massive doses of ionizing radiations. *Med Radiol. ('Medical Radiology', Moscow).* 1956;1(2):75–80. (In Russ.)
 25. Kholin VV. Some peculiarities in the reaction of rats to roentgen irradiation as related to the age and the dose. *Med Radiol. ('Medical Radiology', Moscow).* 1956;1(4):P. 22–25.
 26. Kohn HI, Kallman RF. Age, growth, and the LD50 of x-rays. *Science.* 1956;124(3231):P. 1078.
 27. Crofford ML, Lindop PJ, Rotblat J. Variation of sensitivity to ionizing radiation with age. *Nature.* 1959;183(4677):1729–1730.
 28. Kholin VV. Experimental data on the establishment of LD50 for animals irradiated at different periods of postnatal development. *Radiobiologiya ('Radiation Biology', Moscow).* 1961;1(1):750–751. (In Russ.)
 29. Kholin VV. On the average survival time of rats irradiated at various stages of postnatal life. *Biull Eksp Biol Med. (Moscow).* 1962;53:28–31. (In Russ.)
 30. Fowler JF. The effect of age on radiosensitivity. In: 'Radiation Effects in Physics, Chemistry and Biology'. Proceedings of the Second International Congress of Radiation Research, Harrogate, Great Britain, August 5–11, 1962. Ed. by M Ebert, A Howard. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1963. (Translated in Russian. Ed. by DE Grodzensky, PD Gorizontov. – Moscow, Atomizdat, 1965. P. 353–380.)
 31. Jones DCL, Kimeldorf DJ. Effect of age at irradiation on life span in the male rat. *Radiat Res.* 1964;22(1):106–115.
 32. Norris WP, Fritz TE, Rehfeld CE, Poole CM. The response of the beagle dog to cobalt-60 gamma radiation: determination of the LD50(30) and description of associated changes. *Radiat Res.* 1968;35(3):681–708.
 33. Ward BC, Childress JR, Jessup GL Jr, Lappenbusch WL. Radiation mortality in the Chinese hamster, *Cricetulus griseus*, in relation to age. *Radiat Res.* 1972;51(3):599–607.
 34. Garner RJ, Phemister RD, Angleton GM, Lee AC, Thomassen RW. Effect of age on the acute lethal response of the beagle to cobalt-60 gamma radiation. *Radiat Res.* 1974;58(2):190–195.
 35. Konopliannikova OA, Konopliannikov AG. Age-related changes in the radiosensitivity of animals and critical cell systems. 1. Survival on irradiation in the "bone marrow" dosage range and the general characteristics of the state of the CFU pool. *Radiobiologiya ('Radiation Biology', Moscow).* 1977;17(6):844–848. (In Russ.)
 36. Yuhas JM, Storer JB. The effect of age on two modes of radiation death and on hematopoietic cell survival in the mouse. *Radiat Res.* 1967;32(3):596–605.
 37. Yuhas JM, Huang D, Storer JB. Residual radiation injury: hematopoietic and gastrointestinal involvement in relation to age. *Radiat Res.* 1969;38(3):501–512.
 38. Denekamp J. Residual radiation damage in mouse skin 5 to 8 months after irradiation. *Radiology.* 1975;115(1):191–195.
 39. Siemann DW, Hill RP, Bush RS. Animal age: a factor influencing the time of death following local thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(11–12):2069–2072.
 40. Book SA, McNeill DA, Spangler WL. Age and its influence on effects of iodine-131 in guinea pig thyroid glands. *Radiat Res.* 1980;81(2):254–261.
 41. Konopliannikova OA, Konopliannikov AG. Age-related changes in the radiosensitivity of animals and critical cell systems. Survival of stem cells of the small intestine epithelium 4-5 days after death in mice of various ages. *Radiobiologiya ('Radiation Biology', Moscow).* 1984;24(2):249–252. (In Russ. Engl. abstract. PubMed.)
 42. Darenskaia TA, Nasonova TA. Estimation of the influence of physical and biological factors on the development of the hematopoietic type of radiation sickness in dogs and two types of monkeys. *Radiats Biol Radioecol. ('Radiation Biology. Radioecology', Moscow).* 2005;45(1):73–78. (In Russ. Engl. abstract. PubMed.)
 43. Shafirkin AV, Grigoriev YuG. Interplanetary and Orbital Space Flight. The Radiation Risk to Astronauts (Radiobiological Basis). – Moscow: Economica. 2009. 639 p. (In Russ.)
 44. Grigoriev YG, Ushakov IB, Krasavin EA, Davydov BI, Shafirkin AV. Space Radiobiology for 55 Years (to the 50th anniversary of the State Scientific Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences). Russian Academy of Sciences, State Scientific Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, etc. – Moscow: Economics, 2013. 303 p. (In Russ.)
 45. Jordan SW. Late gonadal radiation effects. *Hum Pathol.* 1971;2(4):551–558.

46. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Early effects in man of high doses of radiation. United Nations. – New York, 1988. P. 545–647.
47. Kamada N, Shigeta C, Kuramoto A, Munaka M, Yokoro K, Niimi M, et al. (8 authors) Acute and late effects of A-Bomb radiation studied in a group of young girls with a defined condition at the time of bombing. *J Radiat Res.* 1989;30(3):218–225.
48. Fujita S, Kato H, Schull WJ. The LD50 associated with exposure to the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res.* 1991;Suppl:154–161.
49. Medical Management of Radiation Accidents, Second Edition. Ed. by: I Gusev, A Guskova, FA Mettler. Boca Raton, London, New York, Washington D.C., CRC Press, 2001. 652 p.
50. Stricklin D, Millage K. Evaluation of demographic factors that influence acute radiation response. *Health Phys.* 2012;103(2):210–206. DOI: 10.1097/HP.0b013e31824.
51. Mole RH. The LD50 for uniform low LET irradiation of man. *Br J Radiol.* 1984;57(677):355–369.
52. Strom DJ. Health impacts from acute radiation exposure. Prepared for the Office of Security Affairs U.S. Department of Energy under Contract DE-AC06-76RLO 1830. Pacific Northwest National Laboratory Richland, Washington, September 2003. 41 p.
53. AGIR, 2013. Human Radiosensitivity. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE–21. Health Protection Agency, Chilton. 2013. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/333058/RCE-21_v2_for_website.pdf (Accessed 11.11.2017).
54. Tudway RC. The age factor in the susceptibility of man and animals to radiation. III. The age of the patient and tolerance to radiation. *Brit J Radiol.* 1962;35:36–42.
55. Tsyb AF, Budagov RS, Zamulaeva IA, Kondrasheva TV, Palyga GF, Petin VG, et al. (15 authors) Radiation and Pathology. Ed. by AF Tsyb. – Moscow: Vysshaya shkola, 2005. 341 p. (In Russ.)
56. Mettler FA. Medical effects and risks of exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot.* 2012;32(1):N9–N13. DOI: 10.1088/0952-4746/32/1/N9.
57. Balonov MI, Shrimpton PC. Effective dose and risks from medical X-ray procedures. *Ann ICRP.* 2012;41(3–4):129–141. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.06.002.
58. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses, New York, 2000. P. 73–175.
59. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (Accessed 18.09.17.)
60. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP.* Ed. by J Valentin. – Amsterdam – New-York: Elsevier, 2006. – 147 p.
61. DiCarlo AL, Maher C, Hick JL, Hanfling D, Dainiak N, Chao N, et al. (9 authors) Radiation injury after a nuclear detonation: medical consequences and the need for scarce resources allocation // *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(Suppl 1):S32–S44. DOI: 10.1001/dmp.2011.17.
62. Adams TG, Sumner LE, Casagrande R. Estimating risk of hematopoietic acute radiation syndrome in children. *Health Phys.* 2017;113(6):452–457. DOI: 10.1097/HP.0000000000000720.
63. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Late deterministic effects in children. – New York, 1993. P. 869–922.
64. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. – New York, 2013. P. 1–268.
65. Hendry JH, Niwa O, Barcellos-Hoff MH, Globus RK, Harrison JD, Martin MT, et al. (11 authors) ICRP Publication 131: Stem cell biology with respect to carcinogenesis aspects of radiological protection. *Ann ICRP.* 2016;45(1, Suppl):239–252. DOI: 10.1177/0146645315621849.
66. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*;37(2–4) 329 p.
67. ICRP Publication 72. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 5. Compilation of ingestion and inhalation dose coefficients. *Ann ICRP.* 1996;26(1):1–91.
68. Children and Radiation. Children's Health and the Environment. WHO Training Package for the Health Sector. World Health Organization, 2009. 41 p. Available at: <http://www.who.int/ceh/capacity/radiation.pdf> (Accessed 13.11.2017).
69. Vlasov VV. Epidemiology. Second Edition, rev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russ.)
70. Canadian Council on Animal Care in science. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. Available at: <https://www.ccac.ca>; <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (Accessed 26.10.2017).
71. Synthetic Study. World Health Organization Centre for Health Development. A Glossary of terms for Community Health Care and Services for Older Persons. 2004. Cited on: 'The Rulebase Foundation'. Available at: https://definedterm.com/synthetic_study (Accessed 26.06.2017).
72. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1999;28(1):1–9.
73. Friedenreich CM. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):86–87.
74. Ushenkova LN, Koterov AN, Biryukov AP. Pooled analysis of RET/PTC gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma. *Radiats Biol Radioecol.* ('Radiation biology. Radioecology', Moscow). 2015;55(4):355–388. (In Russ. Engl. abstract. PubMed.)
75. Flurkey K, Currer JM, Harrison DE. The mouse in aging research. In: 'The Mouse in Biomedical Research'. 2nd Edition. Ed. by JG Fox, et al. American College Laboratory Animal Medicine. Burlington, MA: Elsevier, 2007. P. 637–672. Available at: <https://www.jax.org/research-and-faculty/research-labs/the-harrison-lab/gerontology/life-span-as-a-biomarker> (Accessed 11.11.2017).
76. Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? *Biomedicine International.* 2011;2:P. 81–89. Available at: <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (Accessed 26.06.2017).
77. Quinn R. Comparing rat's to human's age: How old is my rat in people years? *Nutrition.* 2005;21(6):775–777. DOI: 10.1016/j.nut.2005.04.002
78. Andreollo NA, dos Santos EF, Araujo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2012;25(1):49–51.
79. Demetrius L. Of mice and men. When it comes to studying ageing and the means to slow it down, mice are not just small humans. *EMBO Rep.* 2005;6(Spec No):S39–S44.
80. Demetrius L. Aging in mouse and human systems: a comparative study. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1067:66–82.
81. Donaldson HH. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body. In: 'Boas Anniversary volume'. NY: G.E. Stechert & Co, 1906. P. 5–26.
82. Donaldson HH. The rat. Reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*). *Memoirs of The Wistar Institute of Anatomy and Biology.* № 6. Philadelphia, 1915. 300 p. Available at: <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (Accessed 10.12.2017).
83. Slonaker JR. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat. *Am J Physiol.* 1924;68:294–315.
84. Ruth EB. Metamorphosis of the pubic symphysis. I. The white rat (*Mus norvegicus albinus*). *Anat Rec.* 1935;64(1):1–7.
85. Chappel SC, Ramaley JA. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat. *Biol Reprod.* 1985;32(3):567–573.
86. Povoroznyuk VV, Gopkalova IV, Grygorieva NV. Peculiarities of changes in the mineral density of the osseous tissue of albino

- Wistar rats depending on age and gender. The Problems of Aging and Longevity (Kiev). 2011. V. 20. № 4. P. 393–401. Available at: http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_4.pdf (Accessed 14.11.2017); http://www.geront.kiev.ua/psid-2010/2011_4.pdf (Accessed 14.11.2017). (In Russ.)
87. Chou C, Lee P, Lu K, Yu H. A population study of house mice (*Mus musculus castaneus*) inhabiting rice granaries in Taiwan. *Zool Stud.* 1998;37(3):201–212. DOI: <https://doi.org/10.2108/zsj.19.475>.
 88. Augusteyn RC. Growth of eye lens: 1. Weight accumulation in multiple species. *Mol Vis* 2014;20:410–426.
 89. Rowe FP, Bradfield A, Quay RJ, Swinney T. Relationship between eye lens weight and age in the wild house mouse (*Mus musculus*). *J Appl Ecol.* 1985;22(1):55–61.
 90. Birney EC, Jenness R, Baird DD. Eye lens proteins as criteria of age in cotton rats. *J Wildl Manag.* 1975;39(4):718–728.
 91. Hardy AR, Quay RJ, Huson LW. Estimation of age in the Norway rat (*Rattus norvegicus*) from the weight of the eye lens. *J Appl Ecol.* 1983;20(1):97–102.
 92. Lord DR. The lens as an indicator of age in cotton-tail rabbits. *J Wildl Manag.* 1959;23:358–360.
 93. Kilborn SH, Trudel G, Huthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2002;41(5):21–26.
 94. Roberto M, Favia A, Lozupone E. A topographical analysis of the post-natal bone growth in the cochlea of the dog. *J Laryngol Otol.* 1997;111(1):23–29.
 95. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod.* 1977;17(2):298–303.
 96. King HD. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it. *Anat Rec.* 1915;9(3):213–231.
 97. Pooley SM. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals. *Lab Anim Sci* 1972;22(5):758–779.
 98. Adams N, Boice R. A longitudinal study of dominance in an outdoor colony of domestic rats. *J Comp Psychol.* 1983;97(1):24–33.
 99. Wilkinson JE, Burmeister L, Brooks SV, Chan CC, Friedline S, Harrison DE, et al. (12 authors) Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell.* 2012;11(4):675–682. DOI: [10.1111/j.1474-9726.2012.00832.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00832.x).
 100. American Academy of Pediatrics. Revised breastfeeding recommendations. 2005. Available at: <http://www.covenantcarepediatrics.com/american-academy-pediatrics-revises-breastfeeding-recommendations/> (Accessed 14.11.2017).
 101. AnAge entry for *Mus musculus*. In: 'AnAge Database of Animal Ageing and Longevity'. 2017. Available at: http://genomics.senescence.info/species/entry.php?species=Mus_musculus (accessed 10.12.2017).
 102. Mouse Mourned: Yoda dies at age 4. *ScienceNews. Magazin of the Society for Science & Public.* April 29, 2004. Available at: <https://www.sciencenews.org/article/mouse-mourned-yoda-dies-age-4> (Accessed 14.11.2017).
 103. Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, Carskadon MA. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev Neurosci.* 2009;31(4):276–284. DOI: [10.1159/000216538](https://doi.org/10.1159/000216538).
 104. Kercmar J, Tobet S, Majdic G. Social isolation during puberty affects female sexual behavior in mice. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:337. DOI: [10.3389/fnbeh.2014.00337](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00337).
 105. Austad SN. Comparing aging and life histories in mammals. *Exp Gerontol.* 1998;32(1–2):22–38.
 106. Taft RA, Davison M, Wiles MV. Know thy mouse. *Trends Genet.* 2006;22(12):649–653.
 107. Grant JC. The upper limb. In: 'Grant's Atlas of Anatomy' 6th Edition. Ed. by JC Grant. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1972. P. 100.
 108. Svedbrant J, Bark R, Hultcrantz M, Hederstierna C. Hearing decline in menopausal women—a 10-year follow-up. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(8):807–813. DOI: [10.3109/00016489.2015.1023354](https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1023354).
 109. Age Converter. Site 'Wpcal'. Available at: <https://wpcalc.com/konverter-vozrasta/> (Accessed 15.11.2017). (In Russ.)
 110. Age Converter. Site 'Allcalc'. Available at: <http://allcalc.ru/node/795> (Accessed 15.11.2017). (In Russ.)
 111. Mouse age calculator. Site 'Age Converter'. Available at: <http://www.age-converter.com/mouse-age-calculator.html> (Accessed 15.11.2017).
 112. Pass D, Freeth G. The rat. *Anzccart News.* 1993;6(4):1–4.
 113. Zapadnuk VI. Geriatric pharmacology. – Kiev: Zdorov'ya, 1977. P. 340 p. (In Russ.)
 114. Makhin'ko VI, Nikitin VN. Growth constants and functional periods of postnatal development of albino rats. 'Evolutsiya tempov individual'nogo razvitiya zhivotnykh' ('Evolution of Rates of Animal Individual Development'). – Moscow: Nauka, 1977. P. 249–266. (In Russ.)
 115. Gelashvily OA. Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat's ontogenesis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2008(4; 22):125–126. (In Russ. Engl. abstract.)
 116. Rat Behavior and Biology. Sections: a) 'Biological Statistics of the Norway Rat'. Available at: <http://www.ratbehavior.org/Stats.htm> and b) 'How old is a rat in human years?' Available at: <http://www.ratbehavior.org/RatYears.htm> (Accessed 15.11.2017. According to data from [78], in 2011 the site and material already existed. The site is copyrighted from 2003–2004).
 117. Koolhaas JM. The laboratory rat. In: 'The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals', Eighth Edition. Ed. by R Hubrecht, & J Kirkwood. University of Groningen. 2010. P. 311–326. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/summary> (Accessed 15.11.2017).
 118. McCormick DL. Preclinical evaluation of carcinogenicity using the rodent two-year bioassay. In: 'A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development'. Ed. by A. Faqi. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2013. P. 423–435.
 119. Nakazawa M, Tawaratani T, Uchimoto H, Kawaminami A, Ueda M, Ueda A, et al. (10 authors) Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. *Exp Anim.* 2001;50(2):99–103.
 120. Calhoun JB. The Ecology and Sociology of the Norway Rat. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Bethesda, Maryland: US Government Printing Office, 1963. 288 p.
 121. Donaldson HH. The rat: data and reference tables. 2nd ed., revised and enlarged. American Anatomical Memoir of The Wistar Institute of Anatomy and Biology, no. 6, Philadelphia, 1924. 469 p. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.)
 122. The rat; reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*), by Donaldson, Henry Herbert, 1857–1938. Published 1915. M. Bound reprints, Philadelphia (Publisher), 1986. 300 p.
 123. Long JA, Evans AM. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat. *Anat Rec.* 1920;18:244.
 124. Freudenberg CB. A comparison of the Wistar albino and the Long-Evans hybrid strain of the Norway rat. *Am J Anat.* 1932;50(2):293–350.
 125. The Laboratory Rat. Vol. 1. Biology and Diseases. Ed. by HJ Baker, JR Lindsey, SH Weisbroth. – New York, Academic Press, 1979.
 126. The Laboratory Rat. Second edition. Ed. by MA Suckow, SH Weisbroth, CL Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier, 2006. 912 p.
 127. Weihe WH. The laboratory rat. In: 'UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals'. 6th. Ed. by T Pool. Longman Scientific and Technical, Harlow, 1987.
 128. Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res.* 2000;48(6):803–807.
 129. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In:

- 'Laboratory animal medicine'. 2nd. Ed. by JG Fox, LC Anderson, FM Loew, FW Quimby. – New York: Academic Press, 2002. P. 121–165.
130. Hofmann B, Holm S, Iversen J-G. Philosophy of science. In: 'Research methodology in the medical and biological sciences'. Ed. by P Laake, HB Benestad, BR Olsen. Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.
 131. Ward BC, Childress JR, Jessup GI. Effect of age on radiation mortality in the Chinese hamster. In 'Radiation Bioeffects, Summary Report, Jan.-Dec. 1969'. Ed. by DM Hodge. U.S. Public Health Service Bureau of Radiological Health Report. No. BRH/DBE 70-1, 1970. Radiat. Res. 1970. V. 43. P. 242.
 132. Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook. 2nd Edition. Office of Laboratory Animal Welfare, National Institutes of Health, 2002. 210 p.
 133. Handbook of Laboratory Animal Science. 2nd Edition. Vol. I. Essential Principles and Practices. Ed. by J Hau, GL Van Hoosier, Jr. – Boca Raton – London – New York – Washington, D.C.: CRC Press, 2003. 548 p.
 134. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th Edition. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Institute for Laboratory Animal Research. Division on Earth and Life Studies. – Washington D.C.: The National Academies Press, 2011. 220 p.
 135. Hamsters. In: Site 'Canadian Council on Animal Care in Science'. In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. Available at: <https://www.cac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/hamsters.pdf>. 11 p (Accessed 26.06.2017).
 136. Laboratory Hamsters. Ed. by GL Van Hoosier, CW McPherson. Orlando – San Diego – New York – Austin – Boston – London – Sydney – Tokyo – Toronto: Academic Press Inc. 1987. 400 p.
 137. Hamster. Biology, Care, Diseases & Models. NetVet & the Electronic Zoo. Washington University. Division of Comparative Medicine. St. Louis, Missouri. 1991. Available at: <http://netvet.wustl.edu/species/hamsters/hamstbio.txt> (Accessed 13.11.2017).
 138. O'Neill A. Hamster (Gold Medal Guide). – Dorking: Interpet, 2004. 32 p.
 139. Nesterova D. Hamsters. – LitRes, Veche, 2008. 340 p. (In Russ.)
 140. Wolczuk K, Kobak J. Post-natal growth of the gastrointestinal tract of the Siberian hamster: morphometric analysis. Anat Histol Embryol. 2014;43(6):453–467. DOI: 10.1111/ahe.12096.
 141. Romeo RD, Schulz KM, Nelson AL, Menard TA, Sisk CL. Testosterone, puberty, and the pattern of male aggression in Syrian hamsters. Dev Psychobiol. 2003;43(2):102–108.
 142. Zehr JL, Todd BJ, Schulz KM, McCarthy MM, Sisk CL. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster. J Neurobiol. 2006;66(6):578–590.
 143. Thorpe LW, Connors TJ. The distribution of uterine glycogen during early pregnancy in the young and senescent Golden hamster. J Gerontol. 1975;30(2):149–153.
 144. Swanson LJ, Desjardins C, Turek FW. Aging of the reproductive system in the male hamster: behavioral and endocrine patterns. Biol Reprod. 1982;26:791–799.
 145. Guide to Gerontology and Geriatrics. In 4 Volumes. Volume 1. Fundamentals of Gerontology. General Geriatrics. Ed. by VN Yarygin & AS Melent'eva. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 720 p. (In Russ.)
 146. Carnes BA, Olshansky SJ, Hayflick L. Can human biology allow most of us to become centenarians? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(2):136–142. DOI: 10.1093/gerona/gls142.
 147. Gavrilov LA, Gavrilova NS. The Biology of Life Span: a Quantitative Approach. 2nd edition. Ed. by VP Skulachev. – Moscow: Nauka, 1991. 280 p. (In Russ.) N.Y: Harwood Academic Publisher, 1991, 385 p. (In Engl.)
 148. Hamster age calculator. Site 'Age Converter'. Available at: <http://www.age-converter.com/hamster-age-calculator.html> (Accessed 18.11.2017).
 149. Preventive Care for Your Dog. Pet Health Network. Available at: <http://www.pethealthnetwork.com/dog-health/dog-checkups-preventive-care/how-old-your-dog-people-years/> (Accessed 19.11.2017).
 150. How Old is Your Dog in People Years? Pet Health Network Contributors. Available at: <http://www.pethealthnetwork.com/dog-health/dog-checkups-preventive-care/how-old-your-dog-people-years> (Accessed 18.11.2017).
 151. Rehm M. Seeing double: twice-yearly wellness exams. Veterinary Economics. 2007;48(10):40–48.
 152. Veterinary Economics. 2007 Article Index. Available at: http://files.dvm360.com/alfresco_images/DVM360/2013/11/17/52c4f5be-6f10-4943-9572-acb4547ac0d5/article-480678.pdf (Accessed 19.11.2017).
 153. Luescher UA. Canine Behavioral Development. In: 'Small Animal Pediatrics'. Ed. by ME Peterson, MA Kutzler. St. Louis: Elsevier. 2011. 544 p. Available at: <https://www.fondation-barry.ch/sites/default/files/wissenschaftliches/Canine%20behavioral%20development.pdf> (Accessed 19.11.2017.)
 154. Roberts PB, Pfeffer AT. Evidence for a decreased susceptibility to acute radiation lethality in young lambs. Health Phys. 1980;39(2):225–229.
 155. Astasheva NP, Annenkov BN, Khramtsova LK, Finov VP. The effect of γ -irradiation to survival, growth and productivity of broiler chicken. Radiats. Biol. Radioecol. ('Radiation Biology. Radioecology', Moscow). 2004;44(1):43–46. (In Russ. Engl. abstract. PubMed.)
- For citation:** Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Biryukov AP. The Relationship Between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):5–24. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014

DOI: 10.12737/article_5a855c9d5b1211.49546901

Н.Ю. Воробьева, В.В. Уйба, О.А. Кочетков, Т.А. Астрелина, М.В. Пустовалова, А.К. Грехова, Т.М. Блохина, Е.И. Яшкина, Д.И. Кабанов, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова, И.В. Кобзева, А.Н. Осипов

ВЛИЯНИЕ ^3H -ТИМИДИНА НА ИНДУКЦИЮ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТОЛОВОКХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
E-mail: andreyan.osipov@gmail.com

Н.Ю. Воробьева – с.н.с., к.б.н.; В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., проф.; О.А. Кочетков – зав. лабораторией, к.т.н.; Т.А. Астрелина – рук. центра биомедицинских технологий, д.м.н.; М.В. Пустовалова – н.с.; А.К. Грехова – м.н.с.; Т.М. Блохина – н.с.; Е.И. Яшкина – м.н.с.; Д.И. Кабанов – инженер; В.А. Никитина – в.н.с., к.м.н.; Ю.Б. Сучкова – с.н.с., к.м.н.; И.В. Кобзева – с.н.с., к.м.н.; А.Н. Осипов – зав. отделом, д.б.н., проф.

Реферат

Цель: оценить влияние ^3H -тимидина на индукцию двунитевых разрывов (ДР) ДНК в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках (МСК) человека.

Материал и методы: Выделение и культивирование МСК костного мозга человека проводили по стандартной методике. К культуре клеток добавляли стерильный раствора ^3H -тимидина с различной удельной радиоактивностью и инкубировали в условиях CO_2 -инкубатора в течение 24 ч. Удельная радиоактивность ^3H -тимидина в среде инкубации составляла 50–1600 кБк/мл. Для количественной оценки ДР ДНК использовали иммуноцитохимический анализ фокусов гистона γH2AX . Дополнительно оценивали долю делящихся клеток с использованием иммуноцитохимического анализа маркера клеточной пролиферации – белка Ki67.

Результаты: Показано, что 24 ч инкубация МСК человека в культуральной среде, приводит к дозозависимому увеличению количества фокусов γH2AX . Наблюдается линейное увеличение числа фокусов γH2AX в диапазоне удельных активностей 50–400 кБк/мл, после чего относительный количественный выход фокусов на единицу удельной радиоактивности начинает снижаться. В целом, зависимость доза–эффект аппроксимируется квадратичной функцией $y = 3,13 + 50,80x - 12,38x^2$ ($R^2 = 0,99$), где y – количество фокусов γH2AX в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в единицах 1000 кБк/мл. Обнаружено, что 24 ч инкубация МСК человека в культуральной среде, содержащей 800 и 1600 кБк/мл ^3H -тимидина, приводит к статистически значимому снижению пролиферативной активности клеток по сравнению с контролем ~ в 1,25 и 1,41 раза соответственно. Своеобразное биологическое ограничение накопления трития в клеточном ядре хорошо объясняет наблюдаемый в наших исследованиях нелинейный характер зависимости образования ДР ДНК от удельной радиоактивности ^3H -тимидина в культуральной среде.

Заключение: Количественный анализ фокусов γH2AX показал себя как хорошо воспроизводимый и высокочувствительный метод оценки индукции ДР ДНК в живых клетках при воздействии ^3H -тимидина. Анализ фокусов γH2AX будет крайне востребован для уточнения количественного выхода ДР ДНК в живых клетках на дозу β -излучения трития. Для этого необходимо провести корректный расчет дозы, получаемой клетками с учетом микрораспределения ^3H -тимидина в клеточном объеме и его накопления в ДНК живых клеток.

Ключевые слова: ^3H -тимидин, двунитевые разрывы ДНК, фокусы γH2AX , мезенхимальные стволовые клетки

Поступила: 02.10.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

Тритий (^3H), радиоактивный изотоп водорода, является одним из основных побочных продуктов ядерной промышленности, попадающих в окружающую среду [1, 2]. Тритий превращается в стабильный изотоп гелия путем β -распада, излучая низкоэнергетический электрон со средней энергией 5,7 кэВ и частицу антинейтрино. В среднем длина пробега β -частицы, испускаемой тритием, составляет всего 0,4–0,6 мкм, что значительно меньше диаметра ядра соматической клетки [3]. Таким образом, тритий представляет опасность для здоровья человека только при поступлении в организм. В качестве изотопа водорода тритий входит в состав молекул воды (оксид трития – НТО), неорганических и органических молекул (органически связанный тритий – ОСТ) [4].

В последнее время, в связи с ожидаемым ростом мирового производства ядерной энергии и развитием термоядерных технологий, возросли опасения по поводу потенциальных последствий поступления трития в организм для здоровья человека [5]. Ситуацию усугубляет тот факт, что, к сожалению, биологические эффекты воздействия трития, а, в особенности, его органических соединений исследованы недостаточно.

Это видно, прежде всего, из крайне широкого диапазона значений относительной биологической эффективности (ОБЭ), получаемых экспериментально для соединений трития [6, 7]. Значение ОБЭ показывает, насколько эффективен определенный тип излучения, вызывающий негативные биологические эффекты, относительно эталонного фотонного излучения, такого как γ - или рентгеновское.

Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) в настоящее время рекомендует ОБЭ = 1 при оценке эквивалентной дозы для фотонного излучения и электронов всех энергий, включая β -частицы, испускаемые при распаде трития [8]. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ОБЭ даже для оксида трития (НТО) ~1,5–2 раза выше, чем для фотонного излучения [9], тогда как значения ОБЭ для органических соединений трития, по разным оценкам, доходят до ~8–12 [9–12].

Вызывают тревогу результаты молекулярно-генетического обследования персонала тритиевого производства РФЯЦ ВНИИЭФ, выполненные коллективом под руководством И.Б. Корзеновой [13]. Было показано, что у людей, длительно работавших с соединениями трития и хронически облучавшихся в малых дозах (в среднем $77,5 \pm 19,4$ мЗв), часто наблюдается увеличе-

ние количества разрывов ДНК в лимфоцитах и содержания внеклеточной ДНК в плазме крови [13].

Известно, что среди повреждений ДНК, вызываемых ионизирующим излучением, наиболее критическими для дальнейшей судьбы клетки являются двунитевые разрывы (ДР) ДНК [14–16]. Репарация этих повреждений ДНК происходит медленно, в то время как ДР, не устраненные в ходе репарации ДНК или элиминации клеток, приводят к серьезным цитогенетическим нарушениям, инаktivации генов супрессоров опухолей или активации онкогенов [17]. Теоретические расчеты показывают, что выход ДР ДНК, индуцированных β -частицами трития ДНК, в $\sim 1,3\text{--}2,0$ раза выше, чем при воздействии γ -излучения ^{60}Co в той же дозе [3, 18, 19]. Однако надо понимать, что эти расчеты получены на основе экспериментальных данных облучения выделенной или плазмидной ДНК. Детальных сравнительных экспериментальных исследований особенностей индукции ДР ДНК в эукариотических клетках, учитывающих микрораспределение соединений трития в клеточном ядре и в структуре хроматина, в литературе практически нет. Это обусловлено тем, что классические методы анализа ДР, основанные на изменении степени фрагментации двунитевой ДНК (электрофоретическая подвижность, вязкость, седиментация и т.д.), не позволяли оценивать изменения количества ДР при дозах меньше 5–10 Гр [20].

С другой стороны, в последнее время активно развиваются новые технологии количественного анализа ДР, основанные на иммуноцитохимическом анализе количества динамических микроструктур, образующихся в местах репарации двунитевых разрывов ДНК и состоящих из белков, участвующих в репарации этих повреждений [21–25]. Эти микроструктуры получили название фокусы (foci). Полагают, что при воздействии редкоионизирующего излучения один фокус соответствует сайту репарации одного двунитевого разрыва (ДР) ДНК [26]. Количественный анализ фокусов белков репарации ДНК в настоящее время считается самым чувствительным методом анализа ДР ДНК и позволяет детектировать увеличение количества ДР ДНК при дозах облучения всего в несколько мЗв [27]. Помимо высокой чувствительности этот метод позволяет учитывать пространственное расположение ДР ДНК в клеточном ядре.

Однако, несмотря на очевидные достоинства этого метода, до настоящего времени не проводилось детальных исследований закономерностей изменений количества фокусов белков репарации ДНК в клетках млекопитающих при воздействии различных соединений трития. Имеются лишь единичные работы в этой области. Так, было показано, воздействие НТО в малой дозе (16,72 мГр) вызывало в культуре клеток линии MG-63 (остеосаркома человека) статистически достоверное увеличение количества фокусов фосфорилированного корового гистона H2AX (γH2AX), считающегося маркерным белком репарации ДР ДНК [28]. Фосфорилирование гистона H2AX осуществля-

ется киназами ATM, ATR и DNA-PK в ответ на образование ДР ДНК и свидетельствует о распознавании [15]. В другой работе проводили сравнительные исследования влияния тимидина, меченного тритием или ^{14}C на образование и репарацию ДР ДНК в клетках линии СНО [29]. Было показано, что ^3H -тимидин более эффективен по сравнению с ^{14}C -тимидином в тех же дозах. Клетки, дефектные по белкам гомологичной рекомбинации, были чувствительны даже к малым дозам ^3H -тимидина [29]. Авторы приходят к заключению, что низкоэнергетическое β -излучение трития может индуцировать генетическую нестабильность при воздействии в малых, нетоксичных для клеток дозах [29].

Цель настоящей работы состояла в изучении количественных изменений маркера ДР ДНК – фокусов γH2AX в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках (МСК) человека при воздействии ^3H -тимидина с различной удельной радиоактивностью в культуральной среде (50–1600 кБк/мл).

Выбор МСК в качестве объекта исследований был обусловлен их высоким пролиферативным потенциалом и возможностью накопления нарушений и мутаций с последующей их передачей более высококодифференцированным клеточным потомкам.

Материал и методы

Выделение и культивирование клеток

Для получения первичной культуры МСК проводили выделение мононуклеарной фракции лейкоцитов из костного мозга на градиенте плотности (фиколл 1,077 г/мл, Lympholyte®, Cedarlane, Канада). Культивирование МСК костного мозга проводилось в культуральных вентилируемых флаконах с площадью дна 25 см² (Corning®, США) в концентрации $0,3 \times 10^6$ на флакон в культуральной среде (MesenCult™ MSC Basal Medium with supplement, StemCell™ Technologies, Канада) с добавлением L-глутамина и антибиотиков (пенициллин-стрептомицин, Sigma-Aldrich, США). Культивирование МСК костного мозга проводили в стандартных условиях CO₂-инкубатора. Клетки культивировали до 3 пассажа, со сменой среды один раз в три дня. При достижении 75–80 % монослоя, клеточную культуру снимали с пластика ферментативным путем. Осадок ресуспендировали в фосфатном буфере (PBS, Life Technologies, Gibco®, USA), после чего производили подсчет количества жизнеспособных клеток.

Оценка уровня экспрессии поверхностных клеточных маркеров МСК костного мозга проводилась на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II (Becton Dickinson Bioscience, США). Окрашивание клеток проводилось моноклональными антителами, конъюгированными с флуорохромами CD45-FITC, CD73-PE, CD90-PE, CD105-APC, CD44-FITC, CD34-FITC, CD54-FITC, CD31-PE, CD133-PE, CD63-FITC, CD13-FITC, CD117-APC, HLA-DR-APC (BD Biosciences и Becton Coulter, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Клетки пассировали на покровных стеклах в чашках Петри (d = 35 мм, Corning®,

США) в 500 мкл клеточной суспензии из расчета 5×10^3 кл/см². Для адгезии клеток на стеклах, рабочую среду (1,5 мл) добавляли через 15 мин. Инкубация перед экспериментами проводилась в стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂) в течение 24 ч.

Инкубация клеток с оксидом трития с различной удельной радиоактивностью

К культуре клеток добавляли стерильный раствор ³H-тимидина с различной удельной радиоактивностью и инкубировали в условиях CO₂-инкубатора в течение 24 ч. Удельная радиоактивность ³H-тимидина в среде инкубации составляла 50–1600 кБк/мл.

Иммуноцитохимические исследования

Клетки на покровных стеклах фиксировали параформальдегидом (4 % в фосфатно-солевом буфере, pH 7,4) в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4). Пермеабилizировали 0,3 % Тритон-X100 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 2 % бычьего сывороточного альбумина, для блокирования неспецифического связывания. Слайды инкубировали с первичными антителами (кроличьи моноклональные антитела к белку γ H2AX (клон EP854(2)Y, Merck-Millipore, США) в разведении 1/200 и мышиные моноклональные антитела к белку Ki67 (клон Ki-S5, Merck-Millipore, США) в разведении 1/400) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем слайды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4) и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч с вторичными антителами IgG (H+L), конъюгированными с флуорохромами (антитела козы к белкам мыши, конъюгированные с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, США), в разведении 1/600 и антитела козы к белкам кролика, конъюгированные с rhodamine (Merck-Millipore, США) в разведении 1/400 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. Для окраски ДНК и предотвращения фотоблещивания использовали содержащую DAPI заключающую среду ProLong Gold (Life Technologies, США).

Визуализацию, документирование и обработку иммуноцитохимических микроизображений осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенном видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (340–380 нм возбуждение и 435–485 нм эмиссия), B-2E/C (465–495 нм возбуждение и 515–555 нм эмиссия) и Y-2E/C (540–580 нм возбуждение и 600–660 нм эмиссия). Анализировали не менее 200 клеток на точку. Для подсчета количества фокусов использовали программу Focicounter (<http://focicounter.sourceforge.net/>).

На рис. 1 представлен пример анализа фокусов γ H2AX в МСК человека.

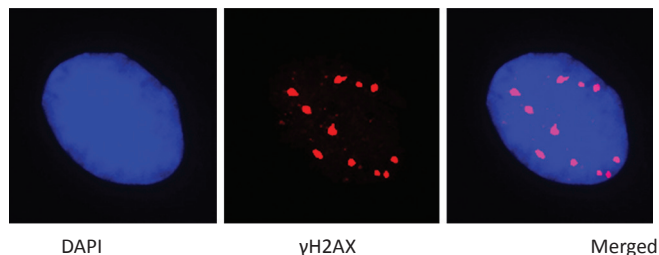


Рис. 1. Микрофотография ядра мезенхимальной стволовой клетки человека. Слева направо: ДНК клеточного ядра, окрашенное DAPI (синий), фокусы γ H2AX (красные точки), наложенные микроизображения (merged)

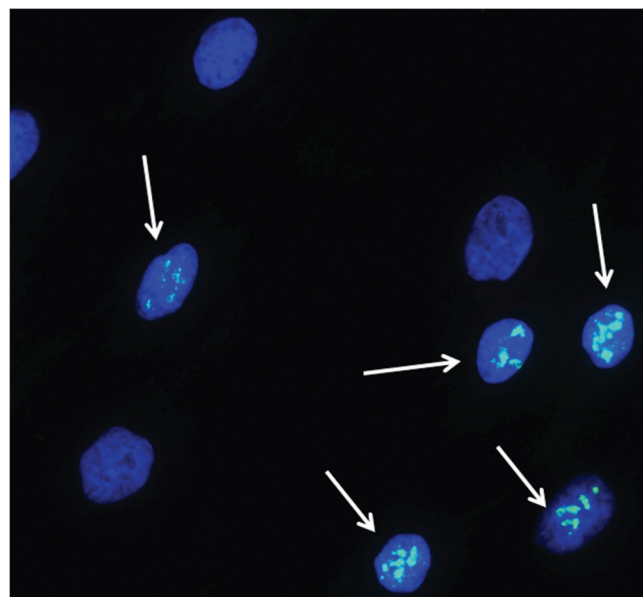


Рис. 2. Микрофотография ядер мезенхимальных стволовых клеток человека. Стрелками показаны Ki67 позитивные ядра. Синий – ядра клеток, окрашенные DAPI. Зеленый – белок Ki-67

Выборочная микрофотография Ki67 позитивных (Ki67⁺) и Ki67 негативных (Ki67⁻) ядер МСК представлены на рис. 2.

Статистический анализ

Статистический и математический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов $\pm$ стандартная погрешность.

Результаты и обсуждение

Во время культивирования на клетках отмечалась высокая экспрессия поверхностных маркеров CD73, CD90, CD105 и CD13 – 99,7, 99,6, 99,6 и 99,8 % соответственно, а также низкая экспрессия маркеров гемопоэтического ряда (CD45, CD133, CD34, CD117, HLA-DR).

В ходе исследований влияния ³H-тимидина на индукцию ДР ДНК показано, что количество ДР ДНК, оцененных по количеству фокусов белка-маркера ДР ДНК – γ H2AX, статистически достоверно ($p = 0,042$) увеличивается через 24 ч инкубации с $2,21 \pm 0,58$ до $6,02 \pm 1,15$ фокусов на клетку уже при самой низкой

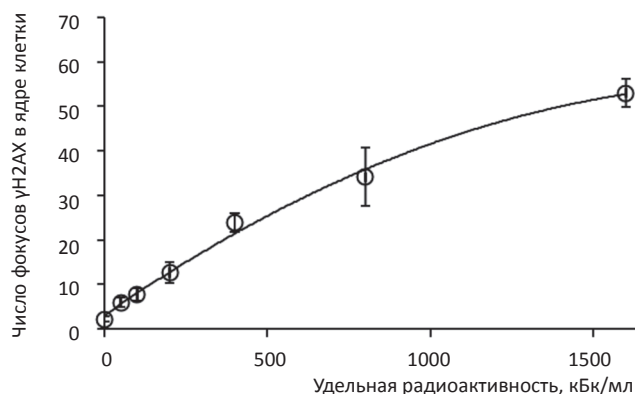


Рис. 3. Влияние ^3H -тимидина на выход двуниевых разрывов ДНК в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках человека

удельной радиоактивности ^3H -тимидина в культуральной среде (50 кБк/мл). С увеличением удельной радиоактивности в культуральной среде до 1600 кБк/мл отмечалось дальнейшее увеличение количества фокусов γH2AX (рис. 3). Зависимость изменений количества фокусов γH2AX от удельной радиоактивности можно описать линейным уравнением $y = 2,21 + 34,67x$ ($R^2 = 0,94$), где y – количество фокусов γH2AX в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в единицах 1000 кБк/мл. Однако гораздо лучше данная зависимость аппроксимируется квадратичной функцией $y = 3,13 + 50,80x - 12,38x^2$ ($R^2 = 0,99$), где y – количество фокусов γH2AX в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в 1000 кБк/мл. Наблюдается линейное увеличение фокусов γH2AX в диапазоне 0–400 кБк/мл, после чего относительный количественный выход фокусов на единицу удельной радиоактивности начинает снижаться (рис. 3). Такой характер кривой доза-эффект говорит о включении механизмов, снижающих проявление наблюдаемого эффекта. В случае длительного облучения, когда идет одновременная индукция повреждений и их репарация, эффект насыщения/плато чаще всего объясняется наступлением баланса между процессами образования и репарации повреждений ДНК [16, 30–32].

Однако в случае ^3H -тимидина ситуация сложнее. Известно, что ^3H -тимидин включается в структуру ДНК только при синтезе молекулы, то есть во время процессов репликации ДНК в S-фазе (фаза синтеза ДНК) клеточного цикла или во время репарации ДНК [33]. Таким образом, эффект насыщения/плато отражает и процесс включения ^3H -тимидина в структуру ДНК. При этом, помимо физико-химического ограничения скорости включения ^3H -тимидина в ДНК, обусловленного скоростью работы ферментов, в асинхронных популяциях живых клеток этот процесс будет, в первую очередь, зависеть от доли клеток в S-фазе. Долгое время, на основании результатов многочисленных экспериментов на растворах ДНК, считалось, что включение ^3H -тимидина прямо пропорционально скорости синтеза ДНК и никак не отражается на способности клеток к репликации ДНК. Более того, измерение удельной радиоактивности β -излучения, вклю-

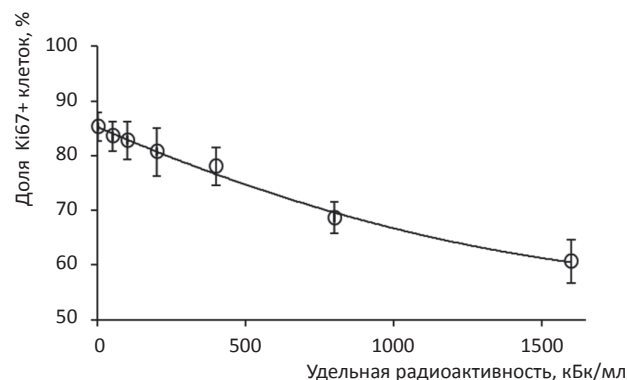


Рис. 4. Влияние ^3H -тимидина на пролиферативную активность культивируемых мезенхимальных стволовых клеток человека

ченного в ДНК ^3H -тимидина, часто используется для оценки пролиферативной активности клеток. Однако этот метод не является корректным для живых клеток, так как ^3H -тимидин может ингибировать клеточную пролиферацию [34, 35].

Для того чтобы учесть возможное ингибирование пролиферативной активности ^3H -тимидином, нами была проведена оценка доли делящихся клеток с использованием иммуноцитохимического анализа маркера клеточной пролиферации – белка Ki67. Этот белок присутствует в пролиферирующих, но отсутствует в покоящихся клетках [36].

Из результатов, представленных на рис. 4, видно, что 24 ч инкубация клеток с ^3H -тимидином с удельной радиоактивностью в культуральной среде 800 кБк снижает пролиферативную активность клеток по сравнению с контролем в $\sim 1,25$ раза ($p = 0,013$). Увеличение удельной радиоактивности до 1600 кБк приводит к еще более выраженному эффекту в ($\sim 1,41$ раза, $p = 0,007$).

Таким образом, полученные результаты полностью подтверждают сделанное нами предположение о том, что ^3H -тимидин приводит к снижению пролиферативной активности клеток, что, в свою очередь, останавливает процесс его включения в структуру ДНК. Своеобразное биологическое ограничение накопления трития в клеточном ядре хорошо объясняет наблюдаемый в наших исследованиях нелинейный характер зависимости образования ДР ДНК от удельной радиоактивности ^3H -тимидина в культуральной среде.

Заключение

Количественный анализ фокусов γH2AX показал себя хорошо воспроизводимым и высокочувствительным методом оценки индукции ДР ДНК в живых клетках при воздействии ^3H -тимидина. Анализ фокусов γH2AX будет востребован для уточнения количественного выхода ДР ДНК в живых клетках в зависимости от поглощенной дозы β -излучения трития. Для этого необходимо провести корректный расчет дозы, получаемой клетками с учетом микрораспределения ^3H -тимидина в клеточном объеме, и его накопления в ДНК живых клеток. Этому будет посвящен следующий этап нашей работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kotzer T., Trivedi A. Dosimetric implications of atmospheric dispersal of tritium near a heavy-water research reactor facility // *Radiat. Prot. Dosim.* 2001. Vol. 93. P. 61–66.
2. Okada S., Momoshima N. Overview of tritium. characteristics, sources, and problems // *Health Phys.* 1993. Vol. 65. P. 595–609.
3. Alloni D., Cutaia C., Mariotti L. et al. Modeling dose deposition and DNA damage due to low-energy beta(-) emitters // *Radiat. Res.* 2014. Vol. 182. P. 322–330.
4. Melintescu A., Galeriu D. Uncertainty of current understanding regarding OBT formation in plants // *J. Environ. Radioact.* 2017. Vol. 167. P. 134–149.
5. Dingwall S., Mills C.E., Phan N. et al. Human health and the biological effects of tritium in drinking water. Prudent policy through science – addressing the ODWAC new recommendation // *Dose Response.* 2011. Vol. 9. P. 6–31.
6. Umata T. Estimation of biological effects of tritium // *J. UOEH.* 2017. Vol. 39. P. 25–33.
7. Little M.P., Lambert B.E. Systematic review of experimental studies on the relative biological effectiveness of tritium // *Radiat. Environ. Biophys.* 2008. Vol. 47. P. 71–93.
8. Task Group on Radiation Quality Effects in Radiological Protection CoREICoRP. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w(R)). A report of the International Commission on Radiological Protection // *Ann ICRP.* 2003. Vol. 33. P. 1–117.
9. Harrison J. Doses and risks from tritiated water and environmental organically bound tritium // *J. Radiol. Prot.* 2009. Vol. 29. P. 335–349.
10. Balonov M.I., Muksinova K.N., Mushkacheva G.S. Tritium radiobiological effects in mammals. review of experiments of the last decade in Russia // *Health Phys.* 1993. Vol. 65. P. 713–726.
11. Балонов М.И., Чипига Л.А. Оценка дозы от поступления окиси трития в организм человека. Роль включения трития в органическое вещество тканей // *Радиац. гигиена.* 2016. Т. 9. №4. С. 16 – 25.
12. Кочетков О.А., Монастырская С.Г., Кабанов Д.И. Проблемы нормирования техногенного трития // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013. Т. 9. №4. С. 815–819.
13. Korzeneva I.B., Kostuyk S.V., Ershova L.S. et al. Human circulating plasma DNA significantly decreases while lymphocyte DNA damage increases under chronic occupational exposure to low-dose gamma-neutron and tritium β -radiation // *Mutation Res./ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2015. Vol. 779. P. 1–15.
14. Osipov A.N., Grekhova A., Pustovalova M. et al. Activation of homologous recombination DNA repair in human skin fibroblasts continuously exposed to X-ray radiation // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6. P. 26876–26885.
15. Osipov A.N., Pustovalova M., Grekhova A. et al. Low doses of X-rays induce prolonged and ATM-independent persistence of gammaH2AX foci in human gingival mesenchymal stem cells // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6. P. 27275–27287.
16. Kotenko K.V., Bushmanov A.Y., Ozerov I.V. et al. Changes in the number of double-strand DNA breaks in Chinese hamster V79 cells exposed to gamma-radiation with different dose rates // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. P. 13719–13726.
17. Halazonetis T.D., Gorgoulis V.G., Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development // *Science.* 2008. Vol. 319. P. 1352–1355.
18. Chen J. Estimated yield of double-strand breaks from internal exposure to tritium // *Radiat. Environ. Biophys.* 2012. Vol. 51. P. 295–302.
19. Moiseenko V.V., Waker A.J., Hamm R.N., Prestwich W.V. Calculation of radiation-induced DNA damage from photons and tritium beta-particles. Part II. Tritium RBE and damage complexity // *Radiat. Environ. Biophys.* 2001. Vol. 40. P. 33–38.
20. Vignard J., Mirey G., Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks. A direct and indirect lighting up // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 108. № 3. P. 362–369.
21. Sharma A., Singh K., Almasan A. Histone H2AX phosphorylation. a marker for DNA damage // *Methods Mol. Biol.* 2012. Vol. 920. P. 613–626.
22. Tsvetkova A., Ozerov I.V., Pustovalova M. et al. γ H2AX, 53BP1 and Rad51 protein foci changes in mesenchymal stem cells during prolonged X-ray irradiation // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 38. P. 64317–64329.
23. Грехова А.К., Еремин П.С., Осипов А.Н. и соавт. Замедленные процессы образования и деградации фокусов γ H2AX в фибробластах кожи человека, облученных рентгеновским излучением в малых дозах // *Радиац. биол. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 4. С. 395–401.
24. Pustovalova M., Grekhova A., Astrelina T. et al. Accumulation of spontaneous γ H2AX foci in long-term cultured mesenchymal stromal cells. // *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8. № 12. P. 3498–3506.
25. Pustovalova M., Astrelina T.A., Grekhova A. et al. Residual γ H2AX foci induced by low dose x-ray radiation in bone marrow mesenchymal stem cells do not cause accelerated senescence in the progeny of irradiated cells. // *Aging (Albany NY).* 2017. Vol. 9. №11. P. 2397–2410.
26. Paull T.T., Rogakou E.P., Yamazaki V. et al. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage // *Curr. Biol.* 2000. Vol. 10. P. 886–895.
27. Lobrich M., Shibata A., Beucher A. et al. GammaH2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair. strengths, limitations and optimization // *Cell Cycle.* 2010. Vol. 9. P. 662–669.
28. Gonen R.G.U., Alfassi Z.B., Priel E. Production of DNA double strand breaks in human cells due to acute exposure to tritiated water (HTO). Conference of the Nuclear Societies in Israel. Dead Sea (Israel). 11–13 Feb 2014. P. 69–73.
29. Saintigny Y., Roche S., Meynard D., Lopez B.S. Homologous recombination is involved in the repair response of mammalian cells to low doses of tritium // *Radiat. Res.* 2008. Vol. 170. P. 172–83.
30. Озеров И.В., Осипов А.Н. Кинетическая модель репарации двунитевых разрывов ДНК в первичных фибробластах человека при действии редкоионизирующего излучения с различной мощностью дозы // *Компьютерные исследования и моделирование.* 2015. Т.7. № 1. С. 159–176.
31. Озеров И.В., Еремин П.С., Осипов А.Н. и соавт. Особенности изменения числа фокусов белков γ H2AX и Rad51 в фибробластах кожи человека, подвергавшихся пролонгированному воздействию низкоинтенсивного рентгеновского излучения // *Саратовский научно-мед. журнал.* 2014. Т. 10. № 4. С. 739–743.
32. Озеров И.В., Бушманов А.Ю., Анчишкина Н.А. и соавт. Индукция и репарация двунитевых разрывов ДНК в клетках линии V79 при длительном воздействии низкоинтенсивного γ -излучения // *Саратовский научно-мед. журнал.* 2013. Т. 9. № 4. С. 787–791.
33. Duque A., Rakic P. Different effects of BrdU and 3 H-Thymidine incorporation into DNA on cell proliferation, position and fate // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. № 42. P. 15205–15217.
34. Hoy C.A., Lewis E.D., Schimke R.T. Perturbation of DNA replication and cell cycle progression by commonly used [3 H] thymidine labeling protocols // *Mol. Cell Biol.* 1990 Apr. Vol. 10. № 4. P. 1584–1592.
35. Hu V.W., Black G.E., Torres-Duarte A., Abramson F.P. 3 H-thymidine is a defective tool with which to measure rates of DNA synthesis // *FASEB J.* 2002. Vol. 16. № 11. P. 1456–1457.
36. Jurikova M., Danihel L., Polak S., Varga I. Ki67, pcna, and mcm proteins. Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer // *Acta Histochemica* 2016. Vol. 118. P. 544–552.

Для цитирования: Воробьева Н.Ю., Уйба В.В., Кочетков О.А., Астрелина Т.А., Пустовалова М.В., Грехова А.К., Блохина Т.М., Яшкина Е.И., Кабанов Д.И., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Кобзева И.В., Осипов А.Н. Влияние 3 H-тимидина на индукцию двунитевых разрывов ДНК в мезенхимальных стволовых клетках человека // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 1. С. 28–34. DOI: 10.12737/article_5a855c9d5b1211.49546901

DOI: 10.12737/article_5a855c9d5b1211.49546901

³H-Thymidine Influence on DNA Double Strand Breaks Induction in Cultured Human Mesenchymal Stem Cells**N.Yu. Vorobyeva, V.V. Uyba, O.A. Kochetkov, T.A. Astrelina, M.V. Pustovalova, A.K. Grekhova, T.M. Blokhina, E.I. Yashkina, D.I. Kabanov, V.A. Nikitina, Yu.B. Suchkova, I.V. Kobzeva, A.N. Osipov**A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.
E-mail: andreyan.osipov@gmail.com

N.Yu. Vorobyeva – Senior Researcher, PhD Biol.; V.V. Uyba – Head of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Dr. Sc. Med., Prof.; O.A. Kochetkov – Head of Lab., PhD Tech.; T.A. Astrelina – Head of Center for Biomedical Technologies, Dr. Sc. Med.; M.V. Pustovalova – Research Fellow; A.K. Grekhova – Junior Researcher; T.M. Blokhina – Research Fellow; E.I. Yashkina – Junior Researcher; D.I. Kabanov – Engineer; V.A. Nikitina – Leading Researcher, PhD Med.; Yu.B. Suchkova – Senior Researcher, PhD Med.; I.V. Kobzeva – Senior Researcher, PhD Med.; A.N. Osipov – Head of Dep., Dr. Biol. Sc., Prof.

Abstract

Purpose: To estimate the impact of ³H-thymidine on DNA double strand breaks (DSBs) induction in cultured human mesenchymal stem cells (MSC).

Material and methods: Isolation and cultivation of human bone marrow MSC was carried out according to a standard procedure. A sterile solution of ³H-thymidine with different specific radioactivity was added to the cell culture and incubated under the conditions of the CO₂ incubator for 24 hours. The specific radioactivity of ³H-thymidine in the incubation medium was 50–1600 kBq/ml. To evaluate quantitatively the DSBs, an immunocytochemical analysis of the DSB marker – phosphorylated histone (γH2AX) foci was used. Additionally, the proportion of dividing cells was estimated using an immunocytochemical analysis of the cell proliferation marker, the Ki67 protein.

Results: It was shown that 24 h incubation of human MSC in a culture medium results in a dose-dependent increase in γH2AX foci. There is a linear increase in the foci γH2AX in the range of 50–400 kBq/ml, after which the relative quantitative yield of foci per unit of specific radioactivity begins to decrease. In general, the dose-effect relationship is approximated by the quadratic function $y = 3.13 + 50.80x - 12.38x^2$ ($R^2 = 0.99$), where y is the number of foci γH2AX in the cell nucleus, and x is the specific radioactivity in 1000 kBq/ml. It was found that incubation of human MSC in a culture medium containing 800 and 1600 kBq/ml of ³H-thymidine resulted in a statistically significant decrease in the cells proliferative activity compared to the control of ~1.25 and 1.41 respectively. The peculiar biological limitation of tritium accumulation in the cell nucleus explains well the nonlinear character of the dependence of the formation of DSBs on the specific radioactivity of ³H-thymidine in the culture medium observed in our study.

Conclusion: Quantitative analysis of γH2AX foci has proved to be a highly reproducible and highly sensitive method for evaluating the induction of DSBs in living cells under the action of ³H-thymidine. An analysis of the foci of γH2AX will be useful for accurate estimating the quantitative yield of DSBs in living cells per dose of ³H-thymidine β-radiation. To do this, it is necessary to make a correct calculation of the doses received by the cells taking into account the microdistribution of ³H-thymidine in the cell volume and its accumulation in the DNA of living cells.

Key words: ³H-thymidine, DNA double strand breaks, γH2AX foci, mesenchymal stem cells

REFERENCES

- Kotzer T, Trivedi A. Dosimetric implications of atmospheric dispersal of tritium near a heavy-water research reactor facility. *Radiat. Prot. Dosim.* 2001;93:61–66.
- Okada S, Momoshima N. Overview of tritium. characteristics, sources, and problems. *Health Phys.* 1993;65:595–609.
- Alloni D, Cutaia C, Mariotti L. et al. Modeling dose deposition and DNA damage due to low-energy beta(-) emitters. *Radiat. Res.* 2014;182:322–330.
- Melintescu A, Galeriu D. Uncertainty of current understanding regarding OBT formation in plants. *J. Environ. Radioact.* 2017;167:134–149.
- Dingwall S, Mills CE, Phan N, et al. Human health and the biological effects of tritium in drinking water. Prudent policy through science – addressing the ODWAC new recommendation. *Dose Response.* 2011;9:6–31.
- Umata T. Estimation of biological effects of tritium. *J. UOEH.* 2017;39:25–33.
- Little M.P, Lambert B.E. Systematic review of experimental studies on the relative biological effectiveness of tritium. *Radiat. Environ. Biophys.* 2008;47:71–93.
- Task Group on Radiation Quality Effects in Radiological Protection CoREICoRP. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w(R)). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP.* 2003;33:1–117.
- Harrison J. Doses and risks from tritiated water and environmental organically bound tritium. *J. Radiol. Prot.* 2009;29:335–349.
- Balonov MI, Muksinova KN, Mushkacheva GS. Tritium radiobiological effects in mammals. review of experiments of the last decade in Russia. *Health Phys.* 1993;65:713–726.
- Balonov MI, Chipiga LA. Estimation of the dose from the intake of tritium oxide in the human body. The role of inclusion of tritium in the organic matter of tissues. *Radiats. Gigiena ('Radiation Hygiene').* 2016;9(4):16–25. (In Russian. English abstracts. PubMed)
- Kochetkov OA, Monastyrskaya SG, Kabanov DI. Problems of rationing technogenic tritium. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2013;9(4):815–819. (In Russian. English abstracts. PubMed)
- Korzeneva IB, Kostuyk SV, Ershova LS, et al. Human circulating plasma DNA significantly decreases while lymphocyte DNA damage increases under chronic occupational exposure to low-dose gamma-neutron and tritium β-radiation. *Mutation Res./Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2015;779:1–15.
- Osipov AN, Grekhova A, Pustovalova M, et al. Activation of homologous recombination DNA repair in human skin fibroblasts continuously exposed to X-ray radiation. *Oncotarget.* 2015;6:26876–26885.
- Osipov AN, Pustovalova M, Grekhova A, et al. Low doses of X-rays induce prolonged and ATM-independent persistence of gammaH2AX foci in human gingival mesenchymal stem cells. *Oncotarget.* 2015;6:27275–27287.
- Kotenko KV, Bushmanov AY, Ozerov IV, et al. Changes in the number of double-strand DNA breaks in Chinese hamster V79 cells exposed to gamma-radiation with different dose rates. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:13719–13726.
- Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science.* 2008;319:1352–1355.
- Chen J. Estimated yield of double-strand breaks from internal exposure to tritium. *Radiat. Environ. Biophys.* 2012;51:295–302.
- Moiseenko VV, Waker AJ, Hamm RN, Prestwich WV. Calculation of radiation-induced DNA damage from photons and tritium beta-

- particles. Part II. Tritium RBE and damage complexity. *Radiat. Environ. Biophys.* 2001;40:33–38.
20. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks. A direct and indirect lighting up. *Radiother. Oncol.* 2013;108(3):362–369.
21. Sharma A, Singh K, Almasan A. Histone H2AX phosphorylation. a marker for DNA damage. *Methods Mol. Biol.* 2012;920:613–626.
22. Tsvetkova A, Ozerov I.V, Pustovalova M, et al. γ H2AX, 53BP1 and Rad51 protein foci changes in mesenchymal stem cells during prolonged X-ray irradiation. *Oncotarget.* 2017;8(38):64317–64329.
23. Grekhova AK, Eremin PS, Osipov AN, et al. Delayed processes of γ H2AX foci formation and degradation in human skin fibroblasts irradiated with x-rays in low doses. *Radiats. Biol. Radioecologia* ('Radiation biology. Radioecology'). 2015;55(4):395–401. (In Russian. English abstracts. PubMed)
24. Pustovalova M, Grekhova A, Astrelina T, et al. Accumulation of spontaneous γ H2AX foci in long-term cultured mesenchymal stromal cells. *Aging (Albany NY).* 2016;8(12):3498–3506.
25. Pustovalova M, Astrelina T.A, Grekhova A, et al. Residual γ H2AX foci induced by low dose x-ray radiation in bone marrow mesenchymal stem cells do not cause accelerated senescence in the progeny of irradiated cells. *Aging (Albany NY).* 2017;9. №11:2397–2410.
26. Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, et al. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr. Biol.* 2000;10:886–895.
27. Lobrich M, Shibata A, Beucher A, et al. GammaH2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair. strengths, limitations and optimization. *Cell Cycle.* 2010;9:662–669.
28. Gonen RGU, Alfassi ZB, Priel E. Production of DNA double strand breaks in human cells due to acute exposure to tritiated water (HTO). Conference of the Nuclear Societies in Israel. Dead Sea (Israel). 11–13 Feb 2014:69–73.
29. Saintigny Y, Roche S, Meynard D, Lopez BS. Homologous recombination is involved in the repair response of mammalian cells to low doses of tritium. *Radiat. Res.* 2008;170:172–83.
30. Ozerov IV, Osipov AN. Kinetic model of repair of DNA double-strand breaks in primary human fibroblasts under the action of rare-ionizing radiation with different dose rates. *Kompiuternye issledovaniya i modelirovaniye* ('Computer Studies and Modeling'). 2015;7(1):159–176. (In Russian. English abstracts. PubMed)
31. Ozerov IV, Eremin PS, Osipov AN, et al. Features of changes in the number of foci of proteins γ H2AX and Rad51 in human fibroblasts subjected to prolonged exposure to low-intensity X-rays. *Saratov Scientific-Medical Journal.* 2014;10(4):739–743. (In Russian. English abstracts. PubMed)
32. Ozerov IV, Bushmanov AYU, Anchishkina NA, et al. Induction and repair of DNA double-strand breaks in V79 cells under long-term exposure to low-intensity γ -radiation. *Saratov Scientific-Medical Journal.* 2013;9(4):787–791. (In Russian. English abstracts. PubMed)
33. Duque A, Rakic P. Different effects of BrdU and 3 H-Thymidine incorporation into DNA on cell proliferation, position and fate. *J. Neurosci.* 2011;31(42):15205–15217.
34. Hoy CA, Lewis ED, Schimke RT. Perturbation of DNA replication and cell cycle progression by commonly used [3 H]thymidine labeling protocols. *Mol. Cell Biol.* 1990 Apr;10(4):1584–1592.
35. Hu VW, Black GE, Torres-Duarte A, Abramson FP. 3 H-thymidine is a defective tool with which to measure rates of DNA synthesis. *FASEB J.* 2002, Vol. 16(11):1456–1457.
36. Jurikova M, Danihel L, Polak S, Varga I. Ki67, pcna, and mcm proteins. Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta Histochemica* 2016;118:544–552.
- For citation:** Vorobyeva NYu, Uyba VV, Kochetkov OA, Astrelina TA, Pustovalova MV, Grekhova AK, Blokhina TM, Yashkina EI, Kabanov DI, Nikitina VA, Suchkova YuB, Kobzeva IV, Osipov AN. 3 H-Thymidine Influence on DNA Double Strand Breaks Induction in Cultured Human Mesenchymal Stem Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(1):28–34. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a855c9d5b1211.49546901

DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

**А.А. Темнов¹, Т.А. Астрелина¹, К.А. Рогов², В.Г. Лебедев¹, Т.А. Насонова¹, А.В. Лырщикова¹,
Ю.Б. Дешевой¹, О.А. Добрынина¹, А.В. Мелерзанов³, А.С. Самойлов¹, А.Ю. Бушманов¹, Б.Б. Мороз¹**

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ КОНДИЦИОННОЙ СРЕДЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, НА ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ У КРЫС

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: aa-temnov@yandex.ru; 2. НИИ морфологии человека, Москва; 3. Московский физико-технический институт,
Долгопрудный, Московская обл.

А.А. Темнов – вед.н.с., д.м.н.; А.А. Астрелина – руководитель центра биомедицинских технологий, д.м.н.;
К.А. Рогов – вед.н.с., д.м.н., проф.; В.Г. Лебедев – вед.н.с., к.б.н.; Т.А. Насонова – вед.н.с., к.м.н.; А.В. Лырщикова – ст.н.с., к.б.н.;
Ю.Б. Дешевой – вед.н.с., к.м.н.; О.А. Добрынина – н.с.; А.В. Мелерзанов – зав. клеточным центром, к.м.н.;
А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н.; А.Ю. Бушманов – первый заместитель генерального директора, д.м.н., проф.;
Б.Б. Мороз – зав. лабораторией, академик РАН

Реферат

Цель: Изучение влияния паракринных факторов, продуцируемых мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК) костного мозга в процессе культивирования, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи в условиях применения в ранние сроки после облучения.

Материал и методы: Крысы породы Wistar с массой тела 280 г подвергали локальному воздействию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины на установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 21,4 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,2–8,5 см². Кондиционированную среду, полученную при культивировании ММСК костного мозга крыс, вводили подкожно по 1,0 мл (общий белок 8 мг/мл) на 1, 3, 6, 8 и 10-е сут после облучения. Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты терапии оценивали в динамике по клиническим проявлениям, с помощью планиметрии и гистологических методов.

Результаты: Показано, что у контрольных животных и у крыс с введением кондиционной среды размеры площади поражения кожи в период до 29-х сут после облучения практически не различались, постепенно уменьшаясь у контрольных животных с 5,9 ± 0,6 см² до 2,2 ± 0,3 см² на 15-е и 29-е сут после облучения соответственно. В контрольной группе площадь лучевых язв колебалась от 1,4 ± 0,6 см² на 50-е сут до 1,9 ± 0,8 см² на 71-е сут. В опытной группе животных, с введением факторов кондиционной среды, отмечалась устойчивая динамика заживления лучевых язв и, начиная с 36-х сут, происходило постепенное уменьшение площади поражения, которая к 71-м сут после облучения достигала 0,2 ± 0,1 см². На 64–71-е сут после облучения различия между показателями площади лучевых язв в опытной и контрольной группах была статистически достоверны, $p < 0,05$. Проведенный гистологический анализ показал, что использование паракринных факторов, полученных из ММСК в процессе культивирования, снижает выраженность воспалительной реакции и ускоряет процессы регенерации пораженной ткани.

Заключение: Введение факторов кондиционной среды, полученных при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, способствует снижению тяжести течения патологического процесса и ускорению заживления лучевых язв после локального радиационного поражения кожи крыс. По-видимому, благоприятный эффект паракринных факторов, введенных в ранние сроки после облучения, при тяжелых местных лучевых поражениях связан с их влиянием на патологические процессы в воспалительно-деструктивную стадию.

Ключевые слова: паракринные факторы, кондиционная среда, клеточные технологии, местные лучевые повреждения, мезенхимальные стволовые клетки, костный мозг, лучевые язвы кожи, крысы

Поступила: 05.07.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

При использовании источников ионизирующих излучений в различных областях промышленности, при несоблюдении правил безопасности, могут возникать местные лучевые поражения. Тяжелые лучевые ожоги кожи часто возникают также как осложнения после рентгенотерапии и гамма-терапии опухолей, и характеризуются развитием длительно незаживающих язв на фоне нарушения трофики тканей. Консервативное лечение тяжелых местных лучевых поражений может оказаться неэффективным, и требуется хирургическое вмешательство, удаление пораженной области [1, 2].

Перспективным способом лечения местных лучевых поражений является применение клеточной терапии с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК), выделенных из костного мозга или жировой ткани [3, 4]. Установлено, что трансплантация ММСК усиливает процессы регенерации и ускоряет восстановление пораженных тканей после локального облучения кожи [5–8].

Экспериментальные и клинические данные показывают, что благоприятный эффект от трансплантации ММСК при различных видах патологических процессов связан с трофическим действием, которое оказывают ферменты, цитокины и ростовые факторы, необходимые для восстановления тканей. Значительное число данных свидетельствует, что ММСК костного мозга и жировой ткани, культивируемые в стерильных условиях, секретируют в культуральную среду многочисленные факторы роста и цитокины, которые играют первостепенную роль в процессах регенерации тканей. Вышесказанное является основанием для изучения влияния факторов кондиционной среды, полученных при культивировании ММСК, на течение местных лучевых поражений.

Целью работы является изучение влияния паракринных факторов, выделенных при культивировании ММСК, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи в условиях применения в ранние сроки после облучения.

Таблица 1

Шкала оценок реакции кожи на локальное рентгеновское излучение в дозе 110 Гр

Фаза повреждения $\approx$ до 40 сут	Баллы	Фаза восстановления
Видимых изменений нет	0	Атрофический рубец
Сухой дерматит, шелушение	1,0	Рубец + темные корочки на ~ 10 –20 % рубцовой ткани
Тонкий сухой струп, шерсть есть	2,0	Рубец + плотные единичные маленькие струпы
Тонкий струп, края приподняты, светлое отделяемое	3,0	Плотный струп на площади менее 70 %
Плотный сухой струп, края приподняты, светлое отделяемое	4,0	Тонкая поверхностная пленка, влажная, светлое отделяемое
Грубый, неоднородный струп, светлое отделяемое или рана глубокая, струп тонкий плотноватый	5,0	Рана глубокая, струп тонкий плотноватый
Грубый, углубленный струп, гнойное отделяемое или кровь	6,0	Грубый, углубленный струп, гнойное отделяемое или кровь

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 16 половозрелых крысах-самцах породы Wistar с массой тела $283,2 \pm 10,3$ г. Животные содержались в оптимальных условиях для данного вида, на стандартном рационе со свободным доступом к питьевой воде. Условия содержания и процедура эксперимента соответствовали общим правилам работы с использованием экспериментальных животных.

Крыс облучали локально рентгеновским излучением на установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр при мощности дозы 21,4 Гр/мин, напряжении 30 кВ, силе тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al, продолжительность облучения – 312 с. Крыс фиксировали на специальной платформе на животе. Площадь поля облучения кожи, предварительно эпилированной в подвздошно-поясничной области спины, составляла 8,2–8,5 см². При таких условиях облучения у крыс развивались длительно незаживающие лучевые язвы [9]. Контрольную группу ($n = 8$) составили облученные животные без какого-либо лечения. Опытную группу ($n = 8$) составили крысы, которые получали терапию паракринными факторами, продуцируемыми при культивировании ММСК костного мозга здоровых крыс.

Для выделения ММСК костный мозг получали из бедренной кости животного, находящегося под общим наркозом. Мононуклеарную фракцию клеток костного мозга выделяли на градиенте плотности с использованием стандартного раствора Lympholyte-H (Cedarlane, Канада). После получения суспензии мононуклеарных клеток ее высевали в чашки Петри и культивировали в среде DMEM с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки. Для подтверждения, что используемые прикрепившиеся к пластику клетки обладают свойствами ММСК, была проведена их остеогенная, хондрогенная и адипогенная дифференцировка по стандартной методике [10].

После получения клеточного монослоя проводили полную смену культуральной среды; через 3 сут собирали кондиционную среду и фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Введение факторов кондиционной среды облученным крысам (опытная группа) проводили подкожно по 1,0 мл (общий белок 8 мг/мл) на 1, 3, 6, 8 и 10-е сут после облучения.

Клиническую оценку тяжести поражения и планиметрию в обеих группах начали проводить с 8-х сут после облучения еженедельно. Метод планиметрического изучения развития клинической картины лучевых язв заключался в динамическом измерении площади луче-

вых поражений кожи. Для проведения измерений производили фотосъемку лучевой язвы цифровой фотокамерой строго вертикально на фоне линейки. Площадь лучевого поражения кожи рассчитывали с помощью компьютерной программы DraftSight 20017×64.

Для оценки фаз клинической реакции облученной кожи обычно используют балльную шкалу оценок [11, 12]. Мы также использовали балльную оценку, модифицировав ее для наших условий проведения эксперимента (табл. 1).

Животных выводили из эксперимента на 71-е сут после облучения. Язвенный дефект по площади и глубине иссекался с захватом здоровых тканей и фиксировался 10 % забуференным формалином для дальнейшего проведения гистологических исследований.

Последующую статистическую обработку проводили стандартными статистическими методами с вычислением $M \pm m$, статистические различия оценивали с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Оценка клинических проявлений лучевого поражения у крыс в условиях локального рентгеновского излучения в дозе 110 Гр показывает, что после воздействия радиации обычно отмечается короткий латентный период. Затем на 8–10-е сут после облучения наблюдается проявление сухого дерматита, который к 14–16-м сут переходит во влажный дерматит. В итоге к 21–25-м сут на коже крыс образуются язвы, покрытые плотным струпом темно-коричневого цвета. Далее происходит либо постепенное заживление язвы с образованием атрофического рубца, либо патологический процесс приобретал хроническое течение.

Как видно на рис. 1, площадь поражения кожи у крыс контрольной и опытной групп в период с 15-х до 29-х сут после облучения практически не различалась, постепенно уменьшаясь с $6,1 \pm 0,4$ см² (в опытной) и $5,9 \pm 0,6$ см² (в контрольной группе) на 15-е сут до $2,2 \pm 0,3$ см² на 29-е сут после облучения. Затем, начиная с 36-х сут, у крыс опытной группы происходило более интенсивное заживление, и площадь лучевых язв к 71-м сут после облучения уменьшалась до $0,2 \pm 0,1$ см². В контрольной группе животных площадь радиационных ран в этот период существенно не снижалась, и колебалась от $1,6 \pm 0,7$ см² на 43-е сут до $1,9 \pm 0,8$ см² на 71-е сут после облучения. Различия между значениями площади поражения в опытной и контрольной группах на 64–71-е сут были статистически достоверными, $p < 0,05$.

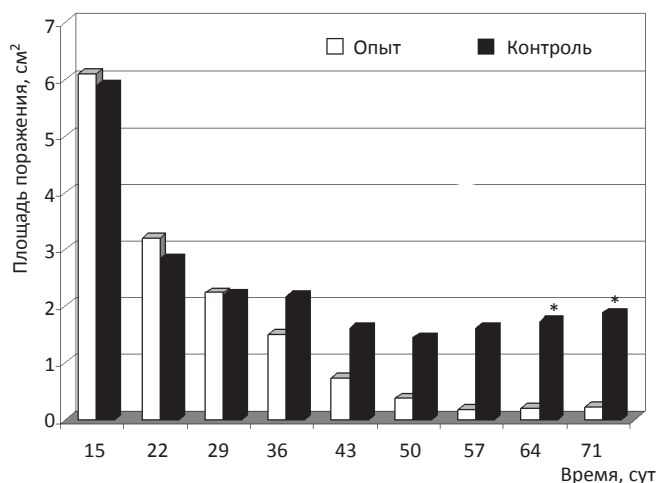


Рис. 1. Изменения площади лучевых язв у крыс контрольной и опытной группы с введением факторов кондиционной среды после облучения в дозе 110 Гр. По оси ординат – площадь поражения, см²; по оси абсцисс – время после облучения (сут). * – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

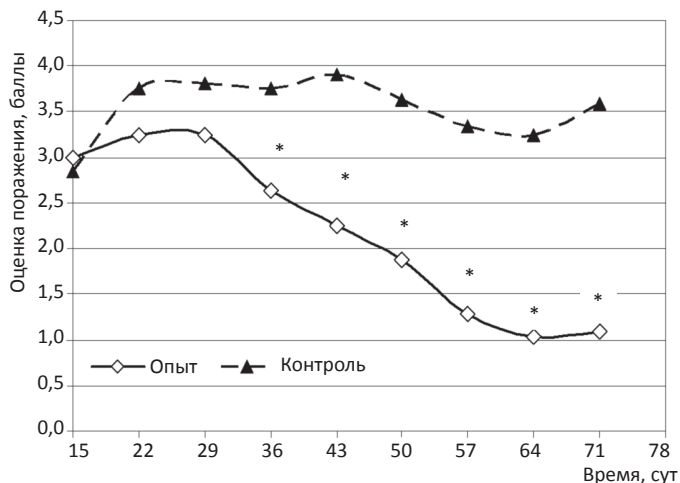


Рис. 2. Тяжесть течения патологического процесса у крыс контрольной и опытной группы с введением факторов кондиционной среды после облучения в дозе 110 Гр. По оси ординат – тяжесть поражения, баллы; по оси абсцисс – время после облучения (сут). * – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

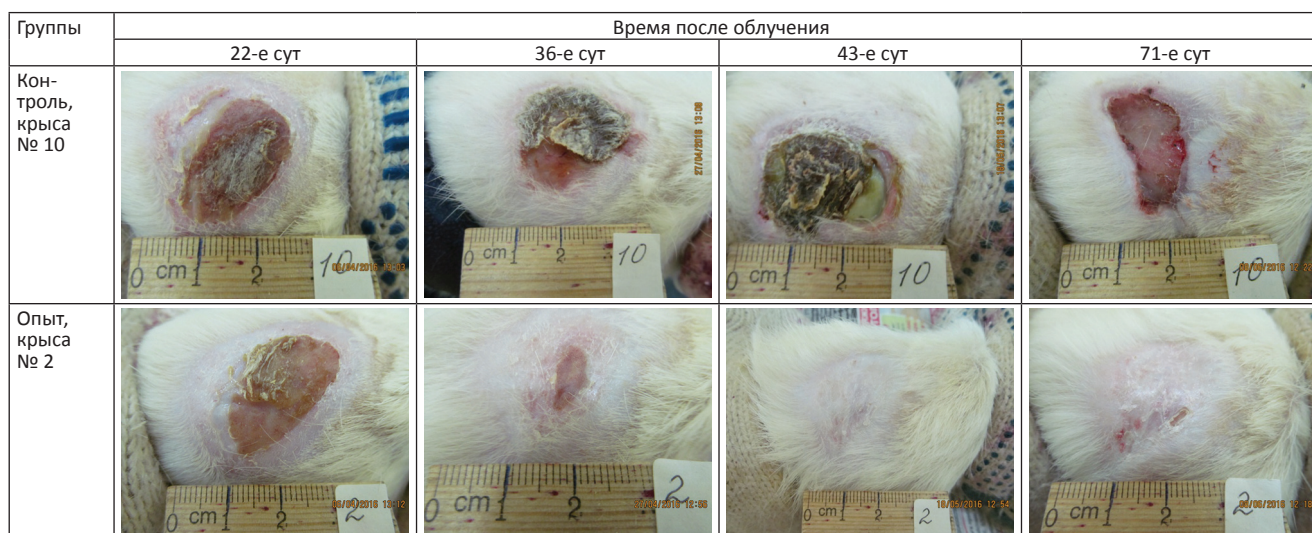


Рис. 3. Клиническая картина радиационного поражения кожи у крыс в контрольной и в опытной группе на 22, 36, 43 и 71-е сут после облучения в дозе 110 Гр

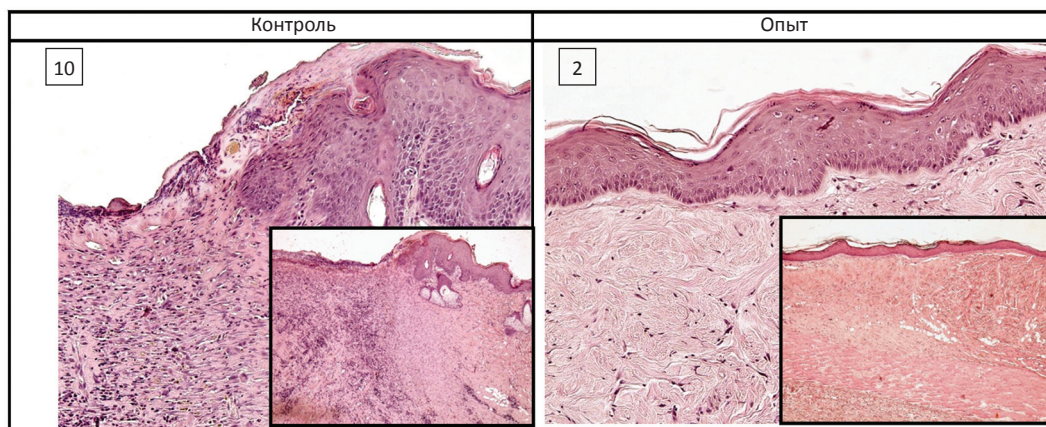


Рис. 4. Микрофотографии изменений участка поражения на 71-е сут после облучения у крысы из контрольной группы и у крысы из опытной группы с введением факторов кондиционной среды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (на врезках – $\times 100$). Контроль, крыса № 10, в крае язвенного дефекта гиперплазия регенерирующего эпидермиса с явлениями паракератоза и акантоза. Дно язвы покрыто тканевым детритом, содержащим полиморфоядерные лейкоциты, и представлено созревающей фиброзной тканью с обильной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией. Опыт, крыса № 2, дно глубокого язвенного дефекта полностью эпидермизировано, покрыто пластом зрелого ороговевающего многослойного плоского эпителия и представлено зрелой фиброзной тканью с незначительной диффузной лимфоцитарной инфильтрацией

По клиническим проявлениям и тяжести лучевого поражения, оцениваемой в баллах, опытная группа животных также значительно отличалась от контрольной группы (рис. 2). Начиная с 36-х сут после облучения и до окончания наблюдений, разница между тяжестью клинических проявлений, выраженной в баллах, в контрольной и опытной группах была статистически достоверной ($p < 0,05$). Визуально струпы у крыс в опытной группе были более тонкими и поверхностными, чем в контрольной группе (рис. 3). К 43-м сут после облучения в опытной группе у одной из 8 крыс (12,5 %) патологический процесс завершился образованием атрофического рубца, а к 71-м сут атрофические рубцы наблюдались у 4 крыс из опытной группы (50 %). В контрольной группе атрофические рубцы отмечались лишь у одной крысы к 71-м сут после облучения. Более того, у 5 из 8 крыс контрольной группы в этот период регистрировались глубокие и обширные язвы площадью от 2 до 6 см², а в опытной группе лишь у двух крыс оставались светлые поверхностные струпы площадью 1,0 и 0,6 см².

Проведенный гистологический анализ показал, что применение паракринных факторов, продуцируемых ММСК в процессе культивирования, достоверно снижает выраженность воспалительной реакции и ускоряет процессы регенерации (рис. 4).

Следует отметить, что спектр продуцируемых ММСК паракринных факторов весьма широк. Протеомный анализ показал, что в микровезикулах, полученных из кондиционированной среды ММСК, содержится более 730 видов различных белков [13], среди которых четко можно выделить молекулы клеточной адгезии, сигнальные молекулы, поверхностные рецепторы, антигены ММСК и т.д. Далее мы приводим, на наш взгляд, наиболее важные растворимые паракринные факторы, которые, вероятно, ответственны за эффекты ММСК (табл. 2).

Таблица 2

Основные паракринные факторы ММСК

Группа	Паракринные агенты
Факторы роста	TGF- β , HGF, VEGF, KGF, FGF, IGF-1, GCSE, GM-CSF, IGF-2, M-CSF, PDGF-AA, EGF, NGF, BDNF, NT3, NT4
Хемокины	MIP-2, MCP-1, MIP-1 β , SDF-1, Monokine induced by gamma interferon [MIG]
Фактор некроза опухолей	TNF- α
Интерлейкины	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10
Простагландины	PGE2
Молекулы адгезии	ICAM-1
Другие протеины и ферменты	Adiponectin, IDO, MMP-9, anti-IL-1R, Protein Kinase B, sTNFR1, Angiopoietin 1, TSG6, NO, human leukocyte antigen-G5

Заключение

Таким образом, введение факторов кондиционной среды, полученных при культивировании мезенхимальных стволовых клеток, способствовало снижению тяжести течения патологического процесса после локального радиационного поражения кожи у крыс.

По-видимому, благоприятный эффект паракринных факторов, введенных в ранние сроки после облучения, при тяжелых местных лучевых поражениях связан с их влиянием на патологические процессы в воспалительно-деструктивную стадию. Этот эффект может иметь значение в тех случаях, когда доза облучения неизвестна, а по клиническим данным в ранние сроки определить степень радиационного поражения и её последствия не представляется возможным. В дальнейшем предстоит уточнить условия применения трофических факторов для оптимизации их влияния на репаративные процессы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2001. Т. 2. 432 с.
2. Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Галстян И.А. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2005. Т. 50. № 1. С. 37–47.
3. Мороз Б.Б., Онищенко Н.А., Лебедев В.Г. и соавт. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на течение местных лучевых поражений у крыс после локального β -облучения // Радиационная биология. 2009. Т. 49. № 6. С. 688–693.
4. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. и соавт. Сингенные мультипотентные стволовые клетки в терапии длительно незаживающих лучевых язв кожи в эксперименте // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 2. С. 5–8.
5. Akito S., Akino K., Hiruno A. et al. Proposed regeneration therapy for cutaneous radiation injuries // Acta med. Nagasaki. 2006. Vol. 51. № 4. P. 50–55.
6. Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Дешевой Ю.Б. и соавт. Трансплантация аутологических клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при тяжелых местных лучевых поражениях, вызванных действием рентгеновского излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 5–11.
7. Forcheron F., Agay D., Scherthan H. et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in minipig model of cutaneous radiation syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 2. e31694.
8. Huang S.-P., Huang C.-H., Shyu J.-F. et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model // J. Biomed. Sci. 2013. Vol. 20. № 1. P. 51–60.
9. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и соавт. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // Пат. физиол. и эксперим. терапия. 2013. № 3. С. 121–123.
10. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Navarro-Alvarez N., Nahmias Y., Goldwasser Y. et al. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1 // Mol. Ther. 2010. Vol. 18. № 10. P. 1857–1864.
11. Маленкова Э.Н. Количественная оценка лучевой реакции кожи в эксперименте. – М.: Автореф. дисс. канд. биол. наук. 1974. 28 с.
12. Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. – М.: Энергоатомиздат. 1983. 152 с.
13. Kim H.S., Choi D.Y., Yun S.J. et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells // J. Proteome Res. 2012. Vol. 11. № 2. P. 839–849.

Для цитирования: Темнов А.А., Астрелина Т.А., Рогов К.А., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Лырщикова А.В., Дешевой Ю.Б., Добрынина О.А., Мелерзанов А.В., Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Мороз Б.Б. Исследование влияния факторов кондиционной среды, полученной при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи у крыс // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 35–39. DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

Investigation of the Influence of the Conditioning Medium Factors Obtained During the Cultivation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on the Course of Severe Local Radiation Injuries of Skin in Rats

**A.A. Temnov¹, T.A. Astrelina¹, K.A. Rogov², V.G. Lebedev¹, T.A. Nasonova¹, A.V. Lyrschikova¹,
Y.B. Deshevoy¹, O.A. Dobrynina¹, A.V. Melerzanov³, A.S. Samoylov¹, A.Yu. Bushmanov¹, B.B. Moroz¹**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, E-mail: aa-temnov@yandex.ru;

2. Research Institute of Human Morphology; Moscow, Russia;

3. Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow region, Russia

A.A. Temnov – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; T.A. Astrelina – Head of Center for Biomedical Technologies, Dr. Sc. Med.; K.A. Rogov – Leading Researcher, Dr. Sc. Med., Prof.; V.G. Lebedev – Leading Researcher, PhD Biol.; T.A. Nasonova – Leading Researcher, PhD Med.; Yu.B. Deshevoy – Leading Researcher, PhD Med.; A.V. Lyrschikova – Senior Researcher, PhD Biol.; O.A. Dobrynina – Research Worker; A.V. Melerzanov – Head of Cells Center of MPhTI, PhD Med.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sc. Med.; A.Yu. Bushmanov – First Deputy Director General, Dr. Sc. Med., Prof.; B.B. Moroz – Head of Lab., Academician of RAS

Abstract

Purpose: Study of the effect of paracrine factors, produced by MMSC of bone marrow during the cultivation, on the severity of local radiation injuries in the conditions of application in the early periods after irradiation.

Material and methods: Experiments were performed on rats of the breed Wistar weighing 280 g. Rats were exposed locally in ilio-lumbar region of the back using X-ray machine LNC-268 (RAP 100-10) at a dose of 110 Gy (30 kV tube voltage, current 6.1 mA, filter Al 0.1 mm thick), dose rate is 21.4 Gy/min. Area of the irradiation field was 8.2–8.5 cm². The conditioned medium obtained by culturing MMSC of rats' bone marrow was administered in dose 1.0 ml (total protein 8 mg/ml) at 1, 3, 6, 8 and 10 days after irradiation. The severity of radiation damage to the skin and the effects of therapy were evaluated in dynamics by clinical manifestations, using planimetry and histological methods.

Results: It was shown that in control animals and in rats, with the introduction of the conditioned medium, the values of the skin lesion area in the period up to the 29th day after irradiation practically did not differ, gradually decreasing in control animals from 5.9 ± 0.6 cm² to 2.2 ± 0.3 cm² at the 15th and 29th days after irradiation, respectively. Then, in the control group, the lesion area ranged from 1.4 ± 0.6 cm² on the 50th day to 1.9 ± 0.8 cm² on the 71st day. In the experimental group of animals, with the introduction of factors of the conditioning medium, a decrease in the area of the lesion and a stable dynamics of healing of radiation ulcers, beginning from the 36th day, there was a gradual decrease in the area of the lesion, which reached 0.2 ± 0.1 cm² by the 71st day after irradiation. On the 64–71th day after irradiation, the difference between the areas of skin lesion in the experimental and control groups was statistically significant, $p < 0.05$. The histological analysis showed that the use of paracrine factors obtained from MMSC in the process of cultivation significantly reduces the severity of the inflammatory reaction and accelerates the regeneration processes.

Conclusion: Thus, the introduction of conditioned medium factors obtained during the cultivation of mesenchymal stem cells of the bone marrow facilitates a more easy flow of the pathological process and the healing of radiation ulcers after local radiation damage to the skin of rats. Apparently, the favorable effect of paracrine factors introduced in the early periods after irradiation, with severe local radiation injuries, is associated with their effect on pathological processes in the inflammatory-destructive stage.

Key words: *paracrine factors, conditioned medium, cell technology, local radiation injuries, mesenchymal stem cells, bone marrow, radiation skin ulcers, rats*

REFERENCES

1. Radiation Medicine. A guide for medical researchers and health care organizers. Ed. L.A. Ilyin. – Moscow: Izdat. 2001. Vol. 2. 432 pp. (In Russ. English abstracts. PubMed)
2. Bushmanov AY, Nadezhina NM, Nugis VYu, Galstyan IA. Local radiation damage to human skin: the possibility of a biological dose indication (analytical review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50(1):37–47. (In Russ. English abstracts. PubMed)
3. Moroz BB, Onishchenko NA, Lebedev VG, et al. Influence of multipotent mesenchymal bone marrow stromal cells on local radiation injury in rats after local β -irradiation. Radiation Biology. Radioecology. 2009;49(6):688–693. (In Russ. English abstracts. PubMed)
4. Kotenko KV, Moroz BB, Deshevoy YuB, et al. Syngeneic Multipotent Stem Cells in the Treatment of Long-Term Non-Healing Radiation Skin Ulcers in the Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(2):5–8. (In Russ. English abstracts. PubMed)
5. Akito S, Akino K, Hiruno A, et al. Proposed regeneration therapy for cutaneous radiation injuries. Acta Med. Nagasaki. 2006;51(4):50–55. DOI: 10.11343/amm.51.150.
6. Lebedev VG, Nasonova TA, Deshevoy YuB, et al. Transplantation of autologous cells of the stromal-vascular fraction of adipose tissue in severe local radiation injuries caused by X-ray radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62(1):5–11. (In Russ. English abstracts. PubMed)
7. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in minipig model of cutaneous radiation syndrome. PLoS One. 2012;7(2). e31694. DOI: 10.1371/journal.pone.0031694.
8. Huang S-P, Huang C-H, Shyu J-F, et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model. J. Biomed. Sci. 2013;20(1):51–60. DOI: 10.1186/1423-0127-20-51.
9. Kotenko KV, Moroz BB, Nasonova TA, et al. Experimental model of severe local radiation lesions of the skin after the action of X-ray radiation. Physiopathology and Experimental Therapy. 2013(3):121–123. (In Russ. English abstracts. PubMed)
10. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, Nahmias Y, Goldwasser Y, et al. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1. Mol. Ther. 2010;18(10):1857–1864. DOI: 10.1038/mt.2010.155.
11. Malenkova EN. Quantitative evaluation of the radiation reaction of the skin in the experiment. – M.: Author's abstract. diss. Cand. Biol. sciences. 1974. 28 pp. (In Russ.)
12. Osanov DP. Dosimetry and radiation biophysics of the skin. – M.: Energoatomizdat. 1983. 152 pp. (In Russ.)
13. Kim HS, Choi DY, Yun SJ, et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. J. Proteome Res. 2012;11(2):839–849. DOI: 10.1021/pr200682z.

For citation: Temnov AA, Astrelina TA, Rogov KA, Lebedev VG, Nasonova TA, Lyrschikova AV, Deshevoy YB, OA Dobrynina, Melerzanov AV, Samoylov AS, Bushmanov AY, Moroz BB. Investigation of the Influence of the Conditioning Medium Factors Obtained During the Cultivation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on the Course of Severe Local Radiation Injuries of Skin in Rats. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):35–39. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a82eb9a9bbac1.67972336

DOI: 10.12737/article_5a855c9d95ff69.76703405

П.К. Казымбет, М.М. Бахтин, Е.Т. Кашкинбаев, Д. Джанабаев, Ж.С. Даутбаева, М.К. Шарипов**РАДИАЦИОННАЯ ОБСТАНОВКА НА ХВОСТОХРАНИЛИЩЕ СТЕПНОГОРСКОГО ГОРНО-ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА И ПРИЛЕГАЮЩИХ ТЕРРИТОРИЯХ. СООБЩЕНИЕ I**

Институт радиобиологии и радиационной защиты АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан. E-mail: p.kazymbet@mail.ru

П.К. Казымбет – директор, д.м.н., проф., эксперт МАГАТЭ, вице-президент Азиатской ассоциации радиационных исследований, действительный член Нью-Йоркской академии наук; М.М. Бахтин – зам. директора, д.б.н., проф.; Е.Т. Кашкинбаев – гл.н.с., PhD Med; Д. Джанабаев – начальник отдела, к.м.н.; Ж.С. Даутбаева – докторант PhD; М.К. Шарипов – зав. лаб. радиохимии и радиоспектрометрии, магистр

Реферат

Цель: Оценка радиационной обстановки на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината (СГХК) и окружающих населенных пунктах.

Материал и методы: Объектами радиоэкологического исследования служили хвостохранилище СГХК и расположенные вблизи него населенные пункты Аксу, Кварцитка и Заводской. Полевые экспедиционные исследования выполнены в летний период и заключались в проведении гамма-съемки территории исследуемых объектов и населенных пунктов, отборе проб поверхностных вод, растительности, поверхностных и послойных проб почв. В населенных пунктах наряду с отбором проб и изучением гамма-фона была определена величина эквивалентной равновесной объемной активности дочерних продуктов распада радона в жилых и производственных помещениях. Для определения концентраций изучаемых радионуклидов был выбран фоновый участок, в пределах которого изучены уровни их глобального выпадения. Для проведения расчета индивидуальной эффективной дозы облучения населения в качестве базовой использовалась методика Национального совета по радиационной защите Великобритании.

Результаты: В северной части хвостохранилища СГХК на прилегающей территории обнаружен участок радиоактивно-го загрязнения, где значения удельной активности для ^{226}Ra , ^{232}Th и ^{210}Pb достигают величин 1500–2000 Бк/кг. На территории населенного пункта Аксу обнаружено 5 локальных участков с площадью от 25 до 1000 м² с мощностью AMBIENTного эквивалента дозы гамма-излучения от 0,39 до 0,86 мкЗв/ч, при фоновом значении для данной местности до 0,09 мкЗв/ч. В поселке Заводской выявлены 2 участка с повышенными уровнями интенсивности гамма-излучения. Годовая эффективная доза для критических групп населения населенного пункта Аксу составила 6,5 мЗв/год.

Заключение: Полученные результаты полевых работ и лабораторных аналитических исследований свидетельствуют о наличии негативного влияния хвостохранилища СГХК на окружающую среду прилегающих территорий, выражающегося в загрязнении почвы, воды и растительности радионуклидами. Характер аномальных участков на территории населенных пунктов Аксу и Заводской исключает происхождение их от хвостохранилища СГХК. Появление указанных участков загрязнения может быть следствием использования материалов 3-го класса (по санитарно-гигиеническим нормативам) при благоустройстве и в дорожном строительстве. Вероятная годовая эффективная доза для населения, проживающих в локальных участках п. Аксу, составляет ~ 6,5 мЗв/год, при норме 1 мЗв/год от техногенных источников облучения.

Ключевые слова: уран, гамма-излучение, мощность AMBIENTного эквивалента дозы, эквивалентная равновесная объемная активность радона, радионуклиды, горно-химический комбинат

Поступила: 12.04.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

Техногенное загрязнение окружающей среды радионуклидами в процессе добычи и переработки полезных ископаемых является проблемой многих стран, включая Казахстан, которые обладают месторождениями природного урана и других минералов.

В результате деятельности уранодобывающих предприятий в Республике Казахстан (РК) накоплено более 170 млн тонн радиоактивных отходов, которые требуют постоянного радиационного контроля, а также реабилитации территории [1, 2]. При этом только в северном регионе скопилось около 61 млн тонн радиоактивных отходов с общей суммарной активностью 168,4 тыс. кюри [3]. В 2001–2008 гг. были проведены работы по консервации и ликвидации урановых месторождений в указанном регионе [4]. В настоящее время в РК используются несколько хвостохранилищ радиоактивных отходов. Крупнейшим среди них является хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината (СГХК), функционирующего с 1956 г. Основными видами производственных отходов СГХК являются хвосты переработки урановых руд, которые по содержанию в них радионуклидов относятся к I классу опасности [5]. В доступной лите-

ратуре имеется ряд исследований по радиационной обстановке и оценке радиационного риска для персонала в уранодобывающих предприятиях. Публикаций, посвященных оценке риска для населения, проживающих в зоне действия хвостохранилища радиоактивных отходов, немного [6, 7].

Целью настоящей работы явилась оценка радиационной обстановки хвостохранилища СГХК и расположенных вблизи него населенных пунктов.

Материал и методы

Объектами радиоэкологического исследования служили хвостохранилище СГХК и населенные пункты Аксу, Кварцитка и Заводской. При обследовании территории хвостохранилища СГХК проведены измерения радиационных параметров в 200 точках. В каждой точке обследования проводились измерения мощности AMBIENTного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на поверхности почвы и на высоте 1 м. Кроме того, при проведении гамма-съемки внутри поселков и по их периметрам было обследовано: в Аксу – 120 точек, Кварцитке – 38 точек, Заводском – 92 точки. Разведочную гамма-съемку исследуемых территорий провели с помощью передвижной радиоло-



Рис. 1. Схема расположения объектов СГХК и населенных пунктов

гической лаборатории «Гамма-Сенсор». Пешеходную гамма-съемку территории провели по сети 500×500 м с детализацией на участках радиоактивного загрязнения. На каждом из выявленных участков также провели детальную пешеходную гамма-съемку по сети 1×1 м с измерением гамма-фона.

Для отбора проб почвы методом конверта на территории населенных пунктов в пяти точках (по 4 углам и центра) на глубине 0–5 см отбирали пробоотборником поверхностные пробы почвы. Глубинные пробы почвы послойно на глубине 0–30 см с шагом 5 см отбирали в каждой точке, где МАЭД ГИ превышала фоновое значение. На участках с высоким уровнем МАЭД ГИ отбиралась одна или несколько послойных проб почвы с уровней 0–5, 5–10, 10–20, 20–30 и 30–40 см.

Пробы воды отобраны соответственно руководствам ГОСТ 17.1.5.05-85 «Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к отбору поверхностных и морских вод, льда и атмосферных осадков» и ГОСТ Р 51592-2000 «Вода. Общие требования к отбору проб».

Для радиоспектрометрического анализа проб использовали универсальный спектрометрический комплекс «Прогресс» с блоками детектирования альфа-, бета- и гамма-излучения. Для проведения расчета индивидуальной эффективной дозы облучения в качестве базовой использовалась методика Национального совета по радиационной защите Великобритании [8] с учетом регламентирующих документов [9–11]. Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами с использованием критерия Стьюдента и программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Радиационная обстановка на территории за санитарно-защитной зоной хвостохранилища СГХК

Хвостохранилище СГХК расположено в 3,75 км к западу от гидрометаллургического завода, в 3,2–4,7 км севернее поселков Аксу, Заводской и Кварцитка Акмолинской области, где проживают свыше 6 тыс. человек, в т.ч. работники данного предприятия (рис. 1).

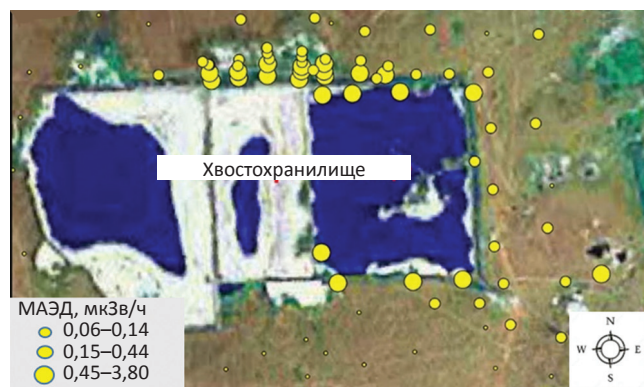


Рис. 2. Распределение МАЭД ГИ на территории, прилегающей к хвостохранилищу

В комплекс хвостового хозяйства входят три карты, две насосные станции, пульпопроводы, каменно-набросные дамбы, двухуровневая дренажная система, три дренажные насосные станции и противифльтрационный экран под картой № 2. Площадь хвостохранилища СГХК 7,82 км², где сконцентрированы отходы массой 44,17 млн тонн с активностью 146,4 тыс. кюри [12]. Результаты собственных исследований распределения гамма-фона представлены на рис. 2, где измеренные значения МАЭД ГИ представлены в виде градуированных символов, размер которых зависит от величины МАЭД ГИ. Значения измеренных величин МАЭД ГИ варьируют в диапазоне от 0,08 до 3,80 мкЗв/ч, при характерном для данной местности фоне в 0,09 мкЗв/ч.

За санитарно-защитной зоной хвостохранилища (СЗХЗ) в северо-восточной части МАЭД ГИ варьирует от 0,07 до 0,83 мкЗв/ч; в восточной части – от 0,08 до 0,54 мкЗв/ч; в северо-западной части варьирует от 0,13 до 0,33 мкЗв/ч; в западной части – от 0,13 до 0,28 мкЗв/ч; в юго-восточной и южной частях – от 0,11 до 0,32 мкЗв/ч и от 0,11 до 0,32 мкЗв/ч соответственно. Максимальные значения МАЭД ГИ приходятся на точки, находящиеся внутри хвостохранилища, непосредственно у водной кромки, где диапазон измеренных величин изменяется от 0,90 до 3,80 мкЗв/ч. В санитарно-защитной зоне хвостохранилища, на северной окраине, обнаружен участок размером 500×3000 м, где МАЭД ГИ варьирует от 0,25 до 0,80 мкЗв/ч (рис. 2).

Одна из составляющих радиационного фона на исследуемой территории обусловлена естественными радионуклидами, которые входят в ряды распада урана и тория, а также радиоизотопом калия. Из естественных радионуклидов нами определялись ⁴⁰K, ²³²Th, ²²⁶Ra, ²¹⁰Pb и ²³⁸U. Для изучения характера распределения по площади основных дозообразующих радионуклидов отобраны и исследованы поверхностные пробы (слой 0–5 см); для изучения вертикального распределения для ряда точек пробоотбора были отобраны послойные пробы (слои 0–5, 5–10, 10–20, 20–30 см). Всего на территории, прилегающей к хвостохранилищу, изучено 200 проб.

Установлено, что удельная активность основных дозообразующих естественных радионуклидов ва-

Таблица 1

**Средние значения концентраций радионуклидов для различных слоев послойных проб почвы
хвостохранилища СГХК, Бк/кг**

Слой	^{40}K	^{232}Th	^{226}Ra	^{210}Pb	^{238}U	^{235}U
A (0–5 см)	473 ± 14	341 ± 10	389 ± 10	650 ± 42	32 ± 8	35 ± 9
B (5–10 см)	523 ± 19	119 ± 15	94 ± 12	139 ± 13	27 ± 6	10 ± 2
C (10–20 см)	546 ± 37	79 ± 15	47 ± 13	67 ± 15	28 ± 6	6 ± 1
D (20–30 см)	5423 ± 288	64 ± 5	34 ± 9	48 ± 5	29 ± 7	4 ± 1

Таблица 2

Содержание радионуклидов в пробах растительности, Бк/кг [6]

Место отбора проб растений	^{238}U	^{226}Ra	^{230}Th	^{210}Pb	^{210}Po
Северо-вост. часть за СЗХ	2,08 ± 0,60**	14,02 ± 4,64*	11,43 ± 5,50*	6,08 ± 1,22*	3,35 ± 0,42*
Условно-контрольный участок	0,14 ± 0,08	0,09 ± 0,05	0,21 ± 0,14	2,14 ± 0,17	0,22 ± 0,02

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблица 3

Содержание радионуклидов в воде, (Бк/л)

Название водоема	^{238}U	^{226}Ra
Водоем Маныбайского тальвега	3,17 ± 1,02*	0,04 ± 0,01
Водоем Сулукамысского тальвега	3,95 ± 0,70*	0,16 ± 0,05*
Контроль	< 0,5	0,03 ± 0,01

Примечание: * – достоверность различия результатов по сравнению с контролем $p \leq 0,001$

рирует в очень широких пределах. Наиболее высокие значения отмечены в пробах, отобранных непосредственно на территории хвостохранилища СГХК. Измеренные данные находятся в следующих диапазонах: 250–1300 Бк/кг для ^{232}Th , 550–5300 Бк/кг для ^{226}Ra , 900–7000 Бк/кг для ^{238}U и 30–180 Бк/кг для ^{235}U . За пределами ограждения хвостохранилища наиболее высокие значения фиксируются на территории аномального участка, прилегающего к хвостохранилищу с северной стороны, где значения удельной активности для ^{226}Ra , ^{232}Th и ^{210}Pb достигают величин 1500–2000 Бк/кг. Обобщенные результаты изучения вертикального распределения радионуклидов, проведенного по данным анализа послойных проб, приведены в табл. 1.

Изучение характера вертикального распределения различных радионуклидов в почвенном слое позволяет определить основной способ поступления радионуклидов в почву. Так, для радионуклидов ^{226}Ra и ^{210}Pb отмечается выраженный экспоненциальный вид вертикального распределения с максимальной концентрацией в поверхностном слое и резким ее уменьшением по мере увеличения глубины отбора пробы. Экспоненциальное распределение является характерным для загрязнений, поступление которых в почву обусловлено атмосферными выпадениями. Основным механизмом поступления ^{226}Ra и ^{210}Pb является ветровая эрозия поверхности хвостохранилища и последующий пылеперенос.

Изменения радионуклидного состава в пробах растений (разнотравье), собранных за СЗХ в северо-восточном направлении, показали, что концентрация ^{238}U и ^{210}Po – в 15 раз, ^{226}Ra – в 155 раз, ^{230}Th – в 54 раза, ^{210}Pb – в 3 раза превышает показатели условно-контрольного участка [6] (табл. 2).

Проведены исследования открытого водоема Маныбайского тальвега, расположенного в 2,6 км восточнее хвостохранилища СГХК, а также открытого водоема Сулукамысского тальвега, расположенного в 1,5 км севернее хвостохранилища СГХК. Показано, что МАЭД ГИ в прибрежной части Маныбайского и Сулукамысского тальвегов, расположенных возле хвостохранилища СГХК, превышает фоновый уровень до четырех раз.

Радиохимические анализы показали, что в пробах воды Сулукамысского тальвега концентрация ^{238}U и ^{226}Ra в 21 и 4 раза превышает контрольный уровень соответственно. В пробах воды Маныбайского тальвега удельная активность ^{238}U в 28 раз превышает контрольное значение (табл. 3).

Радиационная обстановка в населенных пунктах, находящихся в зоне влияния хвостохранилища СГХК

Проведены автомобильная и пешеходная радиометрическая съемка на территории населенных пунктов, прилегающих к хвостохранилищу СГХК и по улицам населенных пунктов, а также измерения радиационных параметров в жилых и административных помещениях. При исследованиях прилегающей территории хвостохранилища в юго-западном и южном направлении в сторону населенных пунктов Аксу, Заводской и Кварцитка значительных изменений радиационного фона не отмечено. МАЭД ГИ колеблется от 0,09 до 0,12 мкЗв/ч и от 0,11 до 0,13 мкЗв/ч соответственно, при фоновом значении для данной местности до 0,09 мкЗв/ч.

В процессе проведения гамма-съемки на территории населенного пункта Аксу обнаружено 5 локальных участков с площадью от 25 до 1000 м² с МАЭД ГИ от 0,39 до 0,86 мкЗв/ч. Локальный участок № 1 с уровнем гамма-излучения от 0,44 до 0,62 мкЗв/ч,

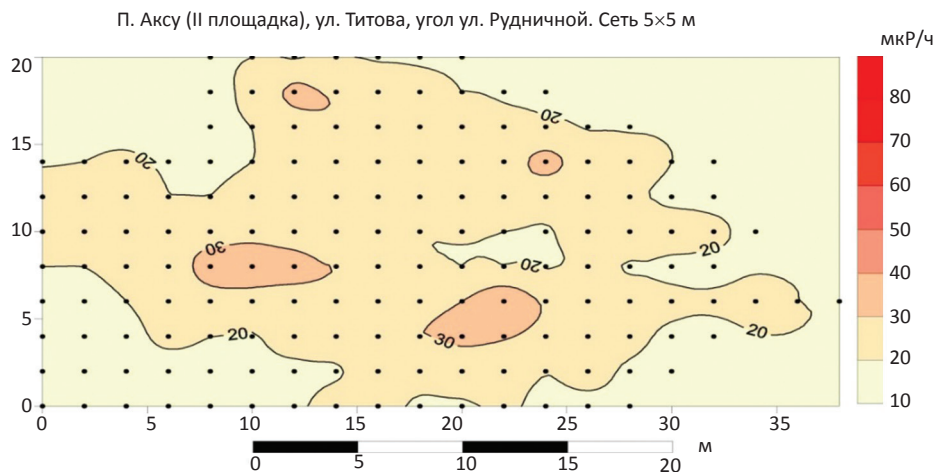


Рис. 3. Локальный участок в п. Аксу

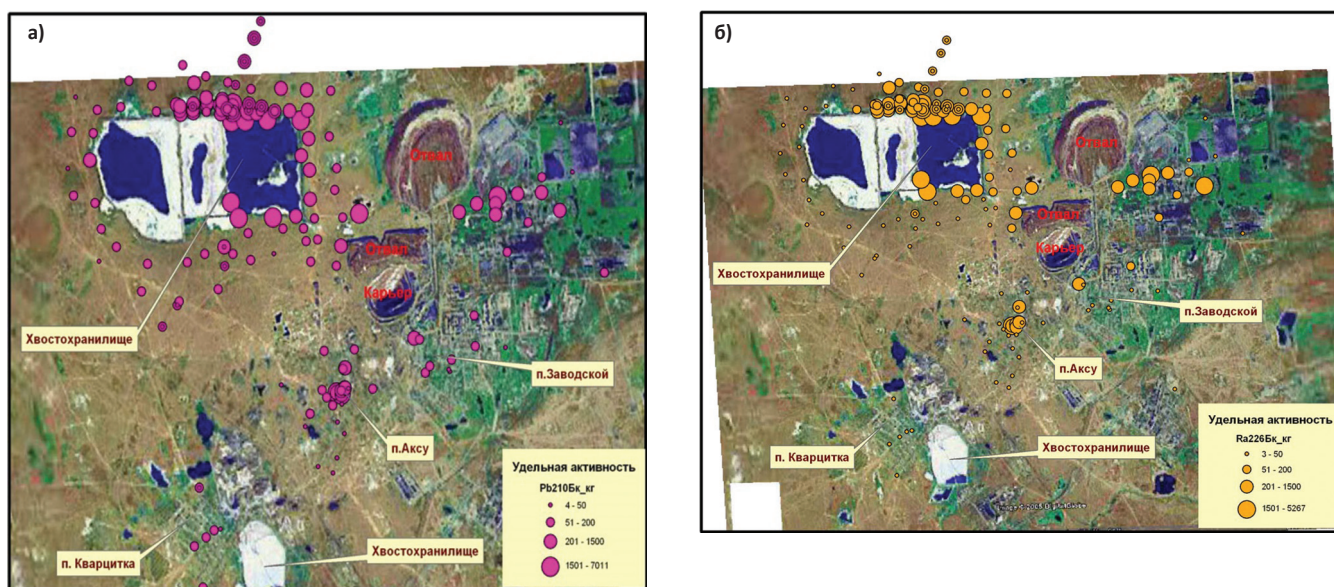


Рис. 4. Площадное распределение удельной активности ^{226}Ra (а) и ^{210}Pb (б)

с площадью 56 м² находится по улице Сатпаева, д. 19–21. Локальный участок № 2 с уровнем МАЭД ГИ от 0,49 до 0,63 мкЗв/ч, с площадью 25–100 м² находится в районе средней школы; локальный участок № 3 – на перекрестке улиц Титова и Рудничной с уровнем МАЭД ГИ от 0,39 до 0,72 мкЗв/ч, с площадью 25–1000 м² (рис. 3). Локальный участок № 4 с МАЭД ГИ от 0,68 до 0,70 мкЗв/ч, с площадью 25–1000 м² – на улице Рудничной; локальный участок № 5 – на улице Сатпаева, пересечение с дорогой, с МАЭД ГИ от 0,80 до 0,86 мкЗв/ч. Часть пятен расположена вблизи средней школы.

Среди всех источников естественной радиоактивности основной вклад в годовую эффективную дозу вносит радиоактивный газ радон. Содержание радона в годовой эффективной дозе составляет не менее 50 % от всех источников естественной радиации [13].

В населенном пункте Аксу из 42 обследованных помещений в 22 случаях выявлено повышение концентрации радона до четырех раз по сравнению с ПДК. В 9 кабинетах первого этажа средней школы значение эквивалентной равновесной объемной ак-

тивности (ЭРОА) радона превышало ПДК в 1,5–10 раз, при норме 200 Бк/м³. В подвальных помещениях средней школы и погребках жилых домов ЭРОА радона варьирует в диапазоне от 130 до 5870 Бк/м³.

Нами проведено измерение воздуха на запыленность и объемную активность (ОА) долгоживущих альфа-активных радионуклидов (ДАН) в населенных пунктах Заводской и Аксу (табл. 4).

Результаты показывают, что допустимая объемная активность ДАН и запыленность на территории населенных пунктов Аксу и Заводской безветренное время суток находятся в пределах допустимых значений.

В Аксу наиболее высокие концентрации радионуклидов зарегистрированы в пробах почвы, отобранных в районе школы и на ул. Рудничной, где концентрации естественных радионуклидов достигают 1500 Бк/кг по ^{232}Th и ^{226}Ra , содержание ^{210}Pb превышает 2000 Бк/кг (рис. 3).

На рис. 4 приведены распределения ^{226}Ra и ^{210}Pb по площадям, изображенные в виде градуированных символов, диаметры которых соответствуют величинам измеренных значений.

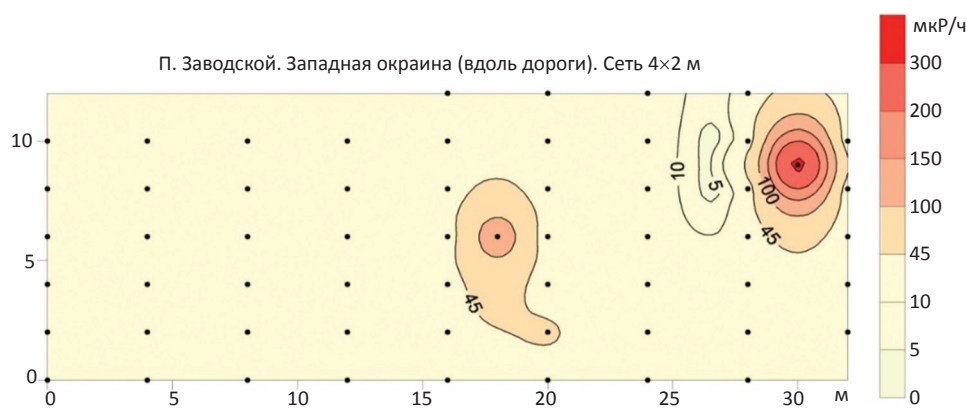


Рис. 5. Локальные участки в п. Заводской

В поселке Заводской МАЭД ГИ варьирует от 0,08 до 0,42 мкЗв/ч. Выявлены два участка с повышенными уровнями интенсивности гамма-излучения:

- в западной окраине поселка Заводского с МАЭД ГИ до 1,50 мкЗв/ч площадью 4×2 м (рис. 5);
- по ул. Гагарина, в 40 м от д. 33 в сторону автостоянки, с уровнем гамма-излучения 0,53 мкЗв/ч площадью 25–100 м².

Значения МАЭД ГИ на территории п. Кварцитки варьируют от 0,07 до 0,14 мкЗв/ч, что соответствует фоновым уровням для данной местности.

Уровень ЭРОА радона в частных и административных секторах поселков Заводской и Кварцитка находится в пределах допустимого уровня.

На западной окраине поселка Заводской загрязнение обусловлено грунтом, которым произведена отсыпка участка. В грунте обнаружено до 300 Бк/кг ²³²Th и ²²⁶Ra и более 300 Бк/кг ²¹⁰Pb.

В табл. 5 приведены сведения о характерном диапазоне значений МАЭД ГИ внутри помещений и на открытом воздухе. Без учета локальных участков с повышенным значением МАЭД ГИ, ее значение находится в диапазонах 0,06–0,18 мкЗв/ч в помещениях и 0,07–0,13 мкЗв/ч на местности.

По данным авторов, в уранодобывающих регионах РК было выявлено значительное количество родников и колодцев, используемых для водоснабжения, с высокими концентрациями естественных радионуклидов. В питьевой воде отдельных населенных пунктов удельная активность ²³⁸U достигает до 96 Бк/л, ²²⁶Ra – до 45 Бк/кг, ²²⁸Ra – до 4,2 Бк/кг и ²²²Rn – до 5100 Бк/кг [14, 15].

Население поселков Аксу, Заводской и Кварцитка использует привозную воду из города Степногорска. В некоторых частных домах поселков Аксу и Заводской имеются колодцы, вода которых используется в пищу

Таблица 4

Измерение объемной активности ДАН и запыленности воздуха населенных пунктов

Место отбора пробы воздуха	ОА ДАН, мБк/м ³	Запыленность, мг/м ³
Поселок Заводской, стадион, точка 1	<0,3	0,10
Поселок Заводской, стадион, точка 2	0,98	0,08
Поселок Заводской, стадион, точка 3	0,30	0,06
Поселок Аксу	0,57	0,02
Предельно допустимая концентрация	17	0,50

Таблица 5

Значение МАЭД ГИ в помещениях и на открытой местности в обследованных населенных пунктах, мкЗв/ч

Населенный пункт	Диапазон значений мощности дозы, мкЗв/ч			
	Жилые дома	Детские учреждения	Общественные здания	Открытая местность
п. Кварцитка	0,06–0,12	–	0,06–0,12	0,07–0,11
п. Аксу	0,08–0,16	–	0,08–0,16	0,09–0,11
п. Заводской	0,07–0,12	0,06–0,12	0,07–0,12	0,09–0,13

Таблица 6

Удельная активность естественных радионуклидов в пробах питьевой воды, Бк/л

Место отбора проб	²³⁸ U	²²⁶ Ra	²¹⁰ Po	²¹⁰ Pb
Аксу, ул. Абая (колодец)	0,22 ± 0,06	0,04 ± 0,01	0,28 ± 0,08	0,28 ± 0,06
Аксу, южная окраина (колодец)	0,13 ± 0,03	0,03 ± 0,01	0,29 ± 0,08	0,29 ± 0,08
Аксу (привозная вода)	0,50 ± 0,14	0,02 ± 0,005	0,01 ± 0,002	0,10 ± 0,02
Аксу (привозная вода)	0,50 ± 0,12	0,02 ± 0,004	0,01 ± 0,001	0,10 ± 0,02
Заводской, ул. Гагарина, 25 (колодец)	0,19 ± 0,05	0,03 ± 0,01	0,20 ± 0,04	0,20 ± 0,05
Заводской, ул. Алтынсарина, 17 (колодец)	0,28 ± 0,06	0,07 ± 0,01	0,28 ± 0,06	0,28 ± 0,07
Уровень вмешательства по нормативам [16]	3,1	0,5	0,12	0,2

и для хозяйственных нужд. Нами исследованы пробы привозной воды, а также вода из этих колодцев. Из общего количества отобранных проб воды из колодцев поселков Аксу и Заводской содержание ^{210}Po превышает в два раза уровень вмешательства по нормативам (табл. 6).

Расчет годовой эффективной дозы для различных групп населения

По данным НКДАР ООН, индивидуальная годовая эффективная доза для населения от природных источников составляет в среднем ~2,8 мЗв, при типичном диапазоне доз естественного радиационного фона в пределах 1–10 мЗв. Следует отметить, что за последнее десятилетие НКДАР ООН повысил оценку средней годовой эффективной дозы облучения от естественных источников до 0,4 мЗв за счет увеличения вклада от всех компонентов естественного радиационного фона, главным образом за счет внутреннего облучения от вдыхания радона [10].

Расчет вероятной годовой эффективной дозы по собственному сценарию проведен для населения поселков Аксу, Заводской и Кварцитка. В этом сценарии рассматривалась застройка загрязненного участка под домашнее хозяйство. Учитывалось, что каждый дом занимает площадь 100–200 кв. м с приусадебным участком площадью 50–100 кв. м. Годовая эффективная доза для человека, живущего в доме на загрязненном участке, может быть выражена как сумма эффективных доз по каждому рассматриваемому пути облучения. Для получения оценки дозовой нагрузки внутреннего облучения от продуктов питания, произведенных на загрязненной территории, необходимо иметь информацию об объеме годового потребления продуктов питания (растениеводческая продукция: корне-клубнеплоды, плодовые культуры, овощи, отдельно листовые овощи). Нами проведен опрос населения, проживающего на загрязненных участках, позволивший уточнить параметры пищевой корзины. Оказалось, что население не выращивает растениеводческую продукцию. Для упрощения работы по оценке дозовых нагрузок нами не учитывались дозы внутреннего облучения от привозных продуктов питания.

Таблица 7

Время, проведенное под воздействием загрязнения по домашнему сценарию		
Фактор	Ед. изм.	Значение
Время, проведенное внутри дома	час/год	7100
Время, проведенное на открытом воздухе на загрязненном участке	час/год	788

Таблица 8

Дозы внутреннего облучения от потребления молочной и мясной продукции, мЗв/год						
Населенный пункт	^{238}U	^{210}Po	^{226}Ra	^{230}Th	^{210}Pb	Σ
Молочная продукция						
Заводской	$2,16 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$9,9 \times 10^{-5}$	$2,21 \times 10^{-5}$	$6,5 \times 10^{-5}$	0,4
Аксу	$4,7 \times 10^{-6}$	$4,75 \times 10^{-4}$	$8,1 \times 10^{-5}$	$2,21 \times 10^{-5}$	$6,5 \times 10^{-5}$	0,65
Мясная продукция						
Заводской	0,011	0,044	0,063	0,017	0,58	0,71
Аксу	0,017	0,063	0,042	0,012	0,13	0,26

Годовая эффективная доза человека, живущего в доме на загрязненном участке, может быть выражена как сумма эффективных доз по каждому рассматриваемому пути облучения:

$$D_{\text{дом.}} = D_{\text{внеш.}} + D_{\text{инг.радионук.}} + D_{\text{инг.ДПР радон}} + D_{\text{конт.загр.}}$$

где $D_{\text{дом.}}$ – эффективная доза человека, живущего в доме, построенном на загрязненной земле, Зв/год, $D_{\text{внеш.}}$ – эффективная доза от внешнего облучения от загрязненной поверхности почвы, Зв/год, $D_{\text{инг.радионук.}}$ – эффективная доза от ингаляционного поступления радионуклидов, Зв/год, $D_{\text{инг.ДПР радон}}$ – эффективная доза от ДПР радона; $D_{\text{конт.загр.}}$ – эффективная доза от соприкосновения и дальнейшего перехода радионуклидов в организм через пищеварительный тракт, Зв/год.

Продолжительность облучения для жильцов дома представлены в табл. 7.

При потреблении воды с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований к источникам воды, доза для населения от радиоактивности питьевой воды не превысит 0,1 мЗв в год.

Ранее было установлено, что годовая эффективная доза внутреннего облучения от употребления молочной и мясной продукции населения поселков Аксу и Заводской составляет 0,91 мЗв и 1,11 мЗв соответственно (табл. 8) [17, 18].

Естественный радиационный фон по регионам Казахстана весьма различается, в среднем он составляет 3,1 мЗв/год. Еще порядка 1,1 мЗв добавляется от медицинских процедур. Таким образом, суммарная доза природного и искусственного облучения в среднем на одного человека в Казахстане составляет около 4 мЗв, что в полтора раза выше мирового уровня [19]. Проведенные расчеты показали, что вероятная годовая эффективная доза для населения поселков Заводской и Кварцитка составляет 2,4 мЗв и 2,2 мЗв в год, что не превышает дозу облучения от естественного фона в Казахстане. В населенном пункте Аксу среднее значение МАЭД ГИ внутри помещений варьирует от 0,06 до 0,18 мкЗв/ч, на открытом воздухе – от 0,07 до 0,13 мкЗв/ч, а на локальных участках составляет 0,39–0,86 мкЗв/ч, т.е. превышает радиационный фон на данной местности в два и более раз. С учетом доли времени пребывания населения в помещении и на от-

крытом воздухе 0,2 и 0,8 соответственно, вероятные дозовые нагрузки от природного внешнего облучения могут варьировать от 0,82 до 1,0 мЗв в год. С учетом времени пребывания населения на локальных участках с повышенным значением МАЭД ГИ ожидаемая дополнительная дозовая нагрузка от загрязненной поверхности составляет 2,63 мЗв/год. Вероятное внутреннее облучение за счет ингаляционного поступления дочерних продуктов радона для населения п. Аксу составляет 3,90 мЗв/год.

Причиной высокого значения дозы от дочерних продуктов радона в жилых помещениях может быть использование запрещенных стройматериалов либо наличие геологических зон с интенсивным выходом радона. Локальные участки, выделенные по высоким радиационным параметрам, требуют обследования с последующей рекультивацией и мониторингом.

Заключение

Результаты полевых и лабораторных аналитических исследований свидетельствуют о наличии негативного влияния хвостохранилища СГХК на окружающую среду прилегающих территорий, выражающегося в загрязнении почвы, воды и растительности радионуклидами.

На территории населенного пункта Аксу выявлены пять локальных участков с площадью от 25 до 1000 м², с мощностью дозы гамма-излучения от 0,39 до 0,86 мкЗв/ч. В пробах почвы, отобранных с аномальных участков, содержание ²²⁶Ra, ²³²Th и ²¹⁰Pb доходит до 1000 Бк/кг. Характер аномальных участков на территории населенного пункта Аксу исключает происхождение их от хвостохранилища СГХК и, вероятно, связан с использованием в дорожном строительстве материалов 3-го класса по санитарно-гигиеническим нормативам.

Вероятная годовая эффективная доза для населения, проживающих на радиоактивно-аномальных участках п. Аксу, составляет ~6,5 мЗв/год, при норме 1 мЗв/год от техногенных источников облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kazymbet P.K., Seisebaev A.T. Problems of the complex assessment of radiobioecological situation and public health in uranium-extraction region of Kazakhstan // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 6. С. 750–753.
2. Язиков В.Г. Урановые ресурсы Республики Казахстан // Уран и ядерная энергетика. – Лондон. 1993. С. 132–1137.
3. Язиков В.Г. Геолого-промышленные типы месторождений урана Республики Казахстана и перспективы вхождения на мировой рынок. – М.: Дисс. канд. геол.-минерал. 1995. 65 с.
4. Постановление Правительства Республики Казахстан «Об утверждении Программы консервации уранодобывающих предприятий и ликвидации последствий разработки урановых месторождений на 2001–2010 годы»: утверждено 25 июля 2001 г. № 1006 // Юрист-справочная правовая система. 2002.
5. <http://www.kazatomprom.kz/ru/content/kompaniya/deyatelnost/dobycha-prirodnogo-urana> (Дата обращения: 12.04.2017)
6. Казымбет П.К., Имашева Б.С., Бахтин М.М. Радиоэкологическое состояние природных объектов вокруг уранодобывающих предприятий Акмолинской области // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2006. Т. 53. № 3. С. 22–27.
7. Казымбет П.К., Бахтин М.М., Имашева Б.С. Оценка эффективной дозы от внешнего облучения населения некоторых районов Северного Казахстана // Астана медициналык журналы. 2006. № 4. С. 12–19.
8. Oatway W.B., Mobbs S.F. Methodology for estimating the doses to members of the public from the future use of land previously contaminated with radioactivity. – NRPB, Chilton. 2003. 145 pp.
9. Оценка индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. Метод. указания 2.6.1.1088-02. М. 2002. 22 с.
10. United Nations. Sources and Effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1993 Report to the general assembly, with Annexes. United Nations sales publication E.88.IX.7. – United Nations. New York. 1993
11. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКДАР ООН 2000 г. Генеральной Ассамблее с научными приложениями. – М.: РАДЭКОН. 2002. Т. 1. 216 с.
12. Материалы работы комиссии по изучению состояния радиационной обстановки на рудоуправлениях Целинного горно-химического комбината (ЦГХК). – Алматы: Агентство по атомной энергии РК. 1993. 20 с.
13. Севостьянов В.Н. Проблема радонобезопасности в Казахстане. – Алматы. 2004. 212 с.
14. Ефремов Г.Ф. Гидрогеологическое обследование мелпалеогенных водоносных горизонтов, используемых для хозяйственно-питьевого водоснабжения в Сузакском районе ЮКО с целью оценки загрязнения радионуклидами (программа 46, подпрограмма 30): Отчет экологической партии КГЭ-39. – Алматы: ОАО «Волковгеология». 2001. 76 с.
15. Берикболов Б.Р. Ликвидация и консервация 32 самоизливающихся скважин с повышенным содержанием радионуклидов на территории Сузакского района ЮКО: отчет ОАО «Волковгеология». – Алматы. 2002. 272 с.
16. Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности». Постановление Правительства РК № 202 от 03.02.2012.
17. Казымбет П.К., Имашева Б.С. Содержание радионуклидов и тяжелых металлов в молоке крупного рогатого скота из уранодобывающих регионов Северного Казахстана // Астана мед. журналы. 2005. № 3. С. 18–21.
18. Имашева Б.С. Пути перехода естественных радионуклидов и тяжелых металлов по пищевым цепям в уранодобывающих регионах // Вестник науки Казахского гос. агротех. ун-та им. С. Сейфуллина. 2007. № 4 (47). С. 160–164
19. Учебно-методическое руководство по радиоэкологии и обращению с радиоактивными отходами для условий Казахстана. – Алматы. АО «Волковгеология». 2002. 306 с.

Для цитирования: Казымбет П.К., Бахтин М.М., Кашкинбаев Е.Т., Джанабаев Д., Даутбаева Ж.С., Шарипов М.К. Радиационная обстановка на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината и прилегающих территориях. Сообщение I // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 40–47.

DOI: 10.12737/article_5a855c9d95ff69.76703405

DOI: 10.12737/article_5a855c9d95ff69.76703405

Radiation Situation at the Tailing Dump of the Stepnogorsk Mining-Chemical Combine and Adjacent Territories. Message I

P.K. Kazymbet, M.M. Bakhtin, E.T. Kashkinbaev, D. Janabaev, Zh.S. Dautbaeva, M.K. Sharipov

Institute of Radiobiology and Radiation Protection of JSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

E-mail: p.kazymbet@mail.ru

P.K. Kazymbet – Director, Dr. Sc. Med., Prof., IAEA expert, Vice-president of Asian Association of Radiation Research, Full Member of the New York Acad. of Sci.; M.M. Bakhtin – Deputy Director, Dr. Sc. Biol., Prof.; E.T. Kashkinbaev – Chief Researcher, PhD Med.; D. Janabaev – Head of Dep., PhD Med.; Zh.S. Dautbaeva – Postdoctoral Student, PhD.; M.K. Sharipov – Head of Lab., Master

Abstract

Purpose: Assessment of the radiation situation at the tailing dump of the Stepnogorsk Mining-Chemical Combine (SMCC) and the settlements around.

Material and methods: The tailing dumps of the SMCC and the settlements near located of Aksu, Kvartsytka and Zavodskaya were objects of the radioecological research. Field expedition studies were performed during the summer period and consisted in carrying out a detailed gamma survey of the territory of the investigated objects and settlements, sampling of surface waters, vegetation, surface and layered soil samples. In settlements, along with sampling and studying the gamma background, the equivalent equilibrium volume activity of radon daughters in residential and industrial premises was determined. To determine the concentrations of the studied radionuclides a background was selected, within which the levels of their global deposition were studied. To calculate the individual effective radiation dose of the population the National Radiation Protection Board methodology was used as the basis.

Results: In the northern part of the tailing dump of the SMCC in the adjoining territory, a radioactive contamination site was found where the specific activity values for ^{226}Ra , ^{232}Th and ^{210}Pb reach values of 1500–2000 Bq/kg. On the territory of the Aksu settlement, 5 local areas with the area from 25 to 1000 m² were found, with the intensity of ambient dose equivalent of gamma radiation from 0.39 to 0.86 µSv/h. In the Zavodskaya village, two areas with increased levels of gamma radiation intensity were identified.

Conclusion: The obtained results of field work and laboratory analytical studies testify to the negative impact of the tailing dump of the SMCC on the environment of adjacent territories, expressed in contamination of soil, water and vegetation with radionuclides. The nature of the abnormal areas on the territory of the settlements of Aksu and Zavodskaya excludes their origin from the tailing dump of the SMCC. The appearance of these areas of contamination may be due to the use of materials of the 3rd class in sanitary and hygienic standards for improvement and road construction. The probable annual effective dose for the population living in the radioactive local areas of the Aksu ~6.5 mSv/year, at the normal rate of 1 mSv/year from man-made radiation sources.

Key words: uranium, gamma radiation, intensity of ambient dose equivalent, equivalent equilibrium volumetric activity of radon, radionuclides, mining-chemical combine

REFERENCES

- Kazymbet PK, Seisebaev AT. Problems of the complex assessment of radiobiological situation and public health in uranium-extraction region of Kazakhstan. *Radiation Biology. Radioecology*. 2002;42(6):750–753.
- Yazikov VG. Uranium Resources of the Republic of Kazakhstan. Uranium and Nuclear Power. – London. 1993. P. 132–1137. (In Russ.)
- Yazikov VG. Geological and industrial types of uranium deposits of the Republic of Kazakhstan and prospects of entering the world market. – Moscow: Diss. Cand. Geol.–mineral. 1995. 65 pp. (In Russ.)
- Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan «On approval of the Conservation Program for uranium mining enterprises and liquidation after the development of uranium deposits for 2001–2010»: approved on July 25, 2001 No. 1006. Lawyer-reference legal system. 2002. (In Russ.)
- <http://www.kazatomprom.kz/ru/content/kompaniya/deyatelnost/dobycha-prirodnogo-urana> (12.04.2017)
- Kazymbet PK, Imasheva BS, Bakhtin MM. Radioecological state of natural objects around uranium mining enterprises of Akmola region. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2006;53(3):22–27. (In Russ.)
- Kazymbet PK, Bakhtin MM, Imasheva BS. Estimation of the effective dose from external exposure of the population of some regions of Northern Kazakhstan. *Astana medical journals*. 2006(4):12–19. (In Russ.)
- Oatway WB, Mobbs SF. Methodology for estimating the doses to members of the public from the future use of land previously contaminated with radioactivity. – NRPB, Chilton. 2003. 145 pp.
- Evaluation of individual effective doses of population exposure due to natural sources of ionizing radiation. *Methodological Guidelines*. 2.6.1.1088-02. M. 2002. 22 pp. (In Russ.)
- United Nations. Sources and Effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1993 Report to the general assembly, with Annexes. United Nations sales publication E.88.IX.7. – United Nations. New York. 1993
- Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly with scientific annexes. – Moscow: RADEKON. 2002;1. 216 pp. (In Russ.)
- Materials of the work of the Commission for studying the state of radiation situation at the mining plant administration of the Tselinny Mining-Chemical Combine. – Almaty: Atomic Energy Agency of the Republic of Kazakhstan. 1993. 20 pp. (In Russ.)
- Sevostyanov VN. The problem of radon safety in Kazakhstan. – Almaty. 2004. 212 pp. (In Russ.)
- Efremov GF. Hydrogeological survey of cretaceous-paleogenic aquifers used for domestic and drinking water supply in the Suzaksky District of the South Kazakhstan Region for the purpose of assessing contamination with radionuclides (program 46, sub-programme 30): report of the environmental party CGE-39. – Almaty: JSC Volkovgeology. 2001. 76 pp. (In Russ.)
- Berikbolov BR. Elimination and conservation of 32 self-draining wells with increased radionuclide content in the territory of the Suzak region of the South Kazakhstan Region: JSC Volkovgeology report. – Almaty. 2002. 272 pp. (In Russ.)
- Sanitary rules «Sanitary-epidemiological requirements for ensuring radiation safety». Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan No. 202 of 03.02.2012. (In Russ.)
- Kazymbet PK, Imasheva BS. The content of radionuclides and heavy metals in milk of cattle from uranium-mining regions of Northern Kazakhstan. *Astana medical journals*. 2005(3):18–21. (In Russ.)
- Imasheva BS. Ways of transition of natural radionuclides and heavy metals along food chains in uranium-mining regions. *Bulletin of Science of Saken Seifullin Kazakh AgroTechnical university* 2007. № 4(47):160–164 (In Russ.)
- Methodological guidance on radioecology and radioactive waste management for the conditions of the Republic of Kazakhstan. – Almaty. JSC Volkovgeology. 2002. 306 pp. (In Russ.)

For citation: Kazymbet PK, Bakhtin MM, Kashkinbaev ET, Janabaev D, Dautbaeva ZhS, Sharipov MK. Radiation Situation at the Tailing Dump of the Stepnogorsk Mining-Chemical Combine and Adjacent Territories. Message I. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(1):40–47. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a855c9d95ff69.76703405

**П.С. Кызласов¹, Ю.Д. Удалов¹, А.Г. Мартов¹, А.Н. Башков¹, А.А. Кажера¹, Е.А. Гринь²,
И.Н. Орлов², Б.Г. Касымов³, М.В. Забелин¹**

ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЛАНИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

1. Институт последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru; 2. Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург; 3. Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

П.С. Кызласов – к.м.н., доцент; Ю.Д. Удалов – к.м.н., доцент; А.Г. Мартов – д.м.н., проф., зав. кафедрой; А.Н. Башков – зав. отделением лучевой и радиоизотопной диагностики; А.А. Кажера – клинический ординатор; Е.А. Гринь – врач-уролог; И.Н. Орлов – к.м.н., зав. урологическим отделением; Б.Г. Касымов – старший ординатор; М.В. Забелин – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и радиационной медицины

Реферат

Цель: Изучение эффективности динамической компьютерной кавернозографии на предоперационном этапе обследования пациентов с веногенной эректильной дисфункцией (ЭД).

Материал и методы: Было прооперировано 92 пациента с веногенной ЭД. В зависимости от предоперационного планирования пациенты были разделены на две группы. Пациентам в 1 группе для предоперационного планирования проводили фармакодоплерографию полового члена, во 2 группе использовали фармакодоплерографию полового члена и динамическую компьютерную кавернозографию. Пациентам с доказанным дистальным типом сброса крови выполнялась резекция глубокой дорсальной вены полового члена. В обеих группах эректильная функция и качество жизни пациентов оценивались по валидизированным международным шкалам. Опрос пациентов проводился до оперативного вмешательства и через 12 мес после хирургического лечения.

Результаты: После предоперационного планирования и хирургического лечения балльные оценки эректильной функции в обеих группах изменились. В обеих группах достоверно снизился удельный вес пациентов с тяжелой степенью ЭД. Уровень оценки качества эрекции в группе 1 сохранился практически прежний, но у 26 % пациентов зафиксированы максимальные 4 балла. В группе 2 большинство пациентов (56 %) охарактеризовали свое состояние с максимальной оценкой в 4 балла. Оценку качества жизни по шкале «ОКЖ» после хирургического лечения, пациенты охарактеризовали следующим образом: «прекрасно»: в группе 1 – 3 %, в группе 2 – 7 %; «хорошо»: в группе 1 – 34 %, в группе 2 – 63 %; «удовлетворительно»: 3 % в обеих группах; «неудовлетворительно»: в группе 1 – 50 %, в группе 2 – 15 %. Полученные данные подтверждают, что резекция глубокой дорсальной вены полового члена статистически достоверно ($p < 0,0001$) повышает качество жизни пациентов с вено-окклюзивным механизмом эректильной дисфункции. Однако, во 2 группе благодаря предложенному предоперационному планированию и патофизиологически обусловленному определению показаний к конкретному хирургическому вмешательству удалось достичь лучших оценок качества жизни ($p = 0,0108$).

Заключение: Предоперационное планирование, базирующееся на применении динамической компьютерной кавернозографии, обеспечивает достоверное ($p = 0,0061$) улучшение результатов резекции глубокой дорсальной вены полового члена у пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД.

Ключевые слова: васкулогенная эректильная дисфункция, динамическая компьютерная кавернозография, предоперационная подготовка, резекция глубокой дорсальной вены

Поступила: 13.09.2017. Принята к публикации: 06.12.2017.

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) является серьезной клинической и социальной проблемой. Распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 18–78 лет, по мере старения населения неуклонно возрастает: от 13,8 % на третьей декаде жизни до 100 % у мужчин в возрасте старше 70 лет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет вообще не способен совершать половой акт. Считается, что ЭД в 80 % случаев возникает из-за различных органических причин и в 20 % случаев обусловлена психологическими факторами, однако очень часто встречается их сочетание.

Одной из органических причин нарушения эрекции является васкулогенная ЭД.

Веногенная ЭД развивается по причине нарушения вено-окклюзионного механизма, причиной которого, чаще всего является эктопический дренаж (патологический сброс крови) через большие подкожные вены, дорсальные вены, а также через увеличенные кавернозные или ножковые вены. При вено-окклюзивном

механизме васкулогенной ЭД разнообразные методы инвазивного лечения (облитерация, резекция, эмболизация, перевязка глубокой дорсальной вены полового члена) демонстрируют практически идентичную низкую результативность (40–75 % негативных исходов, особенно в отдаленном периоде). Некоторые авторы даже говорят о «необратимости» рецидива ЭД при венозной недостаточности [2–5].

Сложившееся состояние объясняется результатами морфологических исследований последних лет, в которых была наглядно продемонстрирована сложность и функциональная многогранность венозной системы полового члена. Не отрицая доминирующую роль глубокой дорсальной вены, исследователи, тем не менее, описывают различные механизмы дренажа крови через дополнительные ветви; при этом отмечается крайне высокая роль индивидуальных особенностей, обуславливающая сложности интраоперационной идентификации венозных ветвей по их функциональному назначению [6, 7]. Таким образом, после тщательного анализа собственного клинического опыта и данных литературы мы пришли к выводу, что с сугубо хирургической позиции предложить реальные реше-

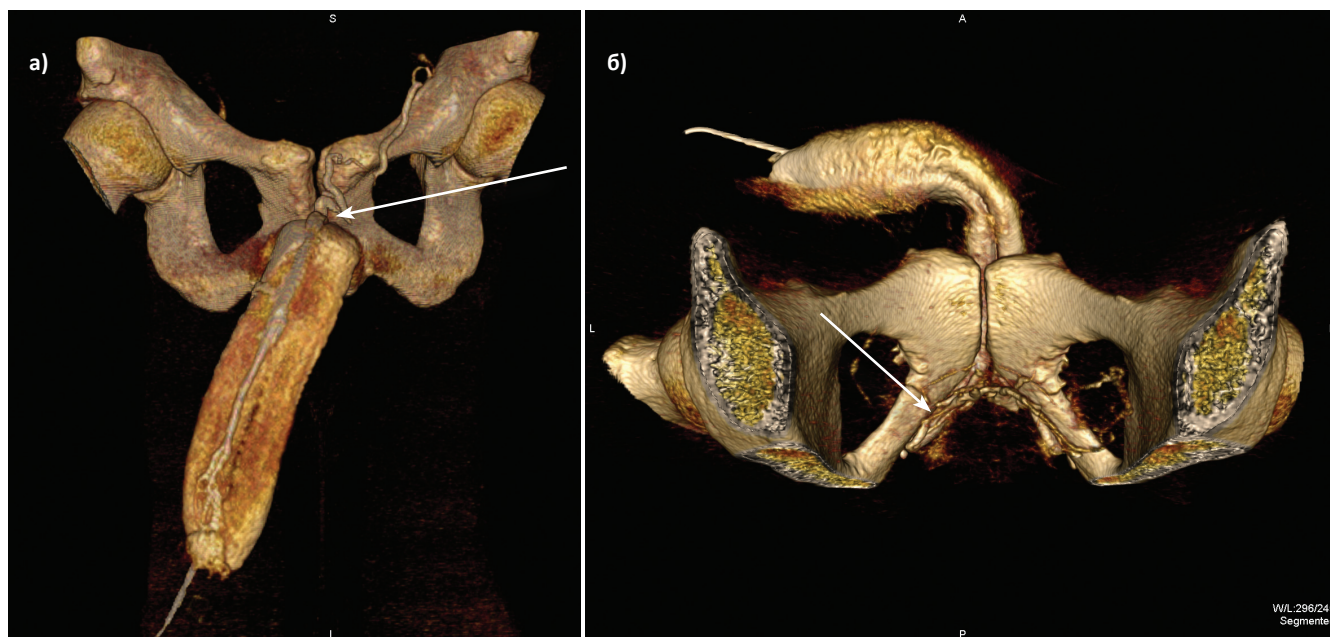


Рис. 1. 3D реконструкция результатов динамической компьютерной кавернозографии: (а) сброс через глубокую дорсальную вену; (б) сброс через ножки полового члена

ния по кардинальному улучшению исходов лечения на данный момент не представляется возможным.

Однако правильно подобранная программа предоперационных исследований позволяет сделать выбор метода однозначным и обоснованным. В арсенале методов инструментальных обследований наше внимание сфокусировалось на динамической кавернозографии, которая обладает более высокой (чем УЗИ или конвенциональная кавернозография), диагностической значимостью для дифференциальной диагностики васкулогенной ЭД, обнаружения патологической утечки, определения числа и характеристик коммуникантных вен [8].

Кавернозография позволяет дифференцировать нарушение вено-окклюзивных механизмов по трем типам: дистальный сброс – по системе глубокой дорсальной вены, проксимальный сброс – по глубоким пенильным венам, смешанный тип сброса крови [9].

Цель исследования: изучение эффективности динамической компьютерной кавернозографии на предоперационном этапе обследования пациентов с веногенной ЭД.

Материалы и методы

На базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с 2010 по 2016 гг. было прооперировано 92 пациента в возрасте от 18 до 60 лет (в среднем $40,4 \pm 8,3$ года) с веногенной ЭД. В анамнезе у всех проводилась консервативная терапия и прием ингибиторов ФДЭ-5 с неудовлетворительным результатом. Пациенты были разделены на две группы. Всем пациентам выполнялась резекция глубокой дорсальной вены полового члена; пациентам в 1 группе – для предоперационного планирования использовалась фармакодупплерография полового члена (период лечения 2010–2013 гг.), во 2 группе – для предоперационного планирования использовались фармакодупплерография полового члена и динамическая компьютерная кавернозография

(период лечения 2013–2016 гг.). В 1 группу вошли 38 пациентов, во 2 группу – 54 пациента. После проведения пациентам во 2 группе динамической компьютерной кавернозографии было исключено 13 пациентов, у которых было диагностировано нарушение вено-окклюзионного механизма за счет проксимального сброса (рис. 1). Так как проксимальный тип сброса крови является показанием к фаллоэндопротезированию (в том числе, в силу того, что перевязка ножек кавернозных тел не физиологична, а иные способы хирургических вмешательств пока что имеют крайне низкую доказательность), исключенным пациентам было выполнено протезирование полового члена.

Значительное число пациентов (34 чел., 43,0 %) имели сопутствующую патологию. У 17 пациентов (21,5 % от общего числа лиц с венозной недостаточностью) имела место гипертоническая болезнь (артериальная гипертензия), которая является доказанным фактором риска ЭД. У 9 пациентов (11,4 % от общего числа лиц с венозной недостаточностью) ЭД сочеталась с аденомой предстательной железы или с мочекаменной болезнью у 5 и 4 пациентов соответственно.

В целом, обе группы были идентичны по возрастным показателям, удельному весу и характеру сопутствующей патологии (статистически достоверных различий между группами по этим показателям не было). В обеих группах эректильная функция и качество жизни пациентов оценивались по валидизированным международным шкалам (Международный индекс эректильной функции пятого пересмотра (МИЭФ-5), Шкала ригидности эрекции (ШРЭ), Оценка качества жизни (ОКЖ)). Опрос пациентов проводился до оперативного вмешательства и через 12 мес после хирургического лечения.

Статистический анализ данных проводился путем сравнения выборок с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с использованием программы StatSoft Statistica.

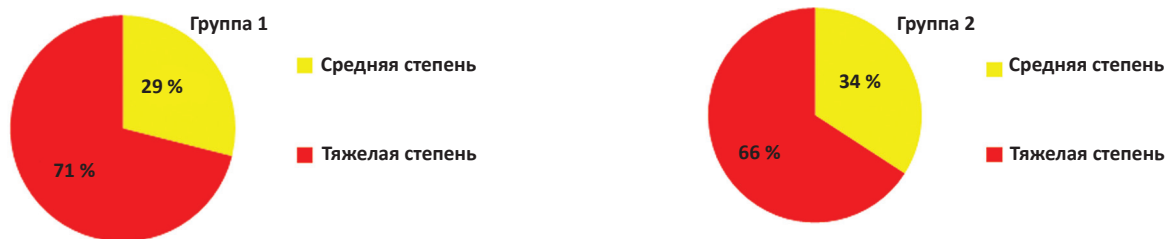


Рис. 2. Исходная оценка степени ЭД у пациентов с вено-окклюзивным механизмом заболевания по шкале МИЭФ-5. На диаграммах представлен удельный вес пациентов с различными степенями ЭД в каждой группе. На диаграммах видно, что у всех пациентов имелась ЭД средней или тяжелой степени; при этом в обеих группах преобладали лица с тяжелой степенью (71 % и 66 % соответственно)

Результаты и обсуждение

Результаты предоперационной фармакодоплерографии в обеих группах были идентичны. Латентное время составило в обеих группах $5,7 \pm 0,8$ мин. Качество ригидности (ER) в 1 группе – $1,5 \pm 0,5$ баллов, во 2 группе – $1,4 \pm 0,5$ баллов. Продолжительность ответа в 1 группе – $14,9 \pm 1,7$ мин, во 2 группе – $14,4 \pm 1,7$ мин. При этом статистически достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,77$, $p = 0,95$, $p = 0,14$ соответственно).

По шкале МИЭФ-5 в группе 1 исходный уровень индекса эректильной функции в среднем составлял $10,0 \pm 0,8$ баллов. Во 2 группе он составлял $10,2 \pm 0,7$ баллов (рис. 2). Различия между предоперационными значениями индекса эректильной функции по шкале МИЭФ-5 в обеих группах недостоверны, то есть по этому признаку когорты были идентичны.

В результате опроса пациентов в предоперационном периоде по шкале ШРЭ были получены следующие данные. Исходный уровень качества эрекции в 1 группе составлял $1,5 \pm 0,5$ баллов, во 2 группе – $1,4 \pm 0,5$ (рис. 3). Статистически достоверных различий между группами по уровню предоперационной самооценки качества эрекции не выявлено.

По результатам анкетирования по шкале ОКЖ получены данные, свидетельствующие о том, что исходные оценки качества жизни пациентов обеих групп крайне низкие и статистически не различались (рис. 4). В обеих группах преобладала оценка «неудовлетвори-

тельно» – 50 % и 44 % соответственно; оценка «очень плохо» составляла 8 % и 17 % соответственно.

После предоперационного планирования и хирургического лечения балльные оценки эректильной функции в обеих группах изменились.

В 1 группе уровень индекса эректильной функции в среднем составлял $16,7 \pm 6,7$ баллов, а во 2 группе – $20,8 \pm 5,6$ баллов. Доля пациентов с различной степенью ЭД после проведенного лечения в каждой группе приведена на диаграммах (рис. 5). На них видно, что в обеих группах достоверно снизилась доля пациентов с тяжелой степенью ЭД (с 71 % и 66 % до 5 % в каждой группе). Однако в 1 группе такие изменения произошли в основном за счет пациентов с ЭД со средней степенью тяжести, в то время, как в 2 группе – преимущественно за счет лиц с легкой степенью ЭД. Соотношение числа пациентов с легкой степенью ЭД после лечения между группами 1 и 2 составило 40 % и 73 % соответственно.

После хирургического лечения балльные самооценки качества эрекции в обеих группах продемонстрировали положительную динамику (рис. 6).

В 1 группе уровень оценки качества эрекции в среднем составил $2,7 \pm 0,9$, а во 2 группе – $3,3 \pm 0,9$. При этом структура оценок качества эрекции приобрела иной характер. В группе 1 сохранился практически прежний уровень доли оценок в 2 балла, но у 26 % пациентов зафиксированы максимальные 4 балла. В группе 2 оставался определенный уровень минимальных оценок в 1 балл (3 %), но на этом фоне большин-



Рис. 3. Исходная оценка качества эрекции у пациентов с вено-окклюзивным механизмом эректильной дисфункции по ШРЭ



Рис. 4. Исходная оценка качества жизни пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД по шкале ОКЖ

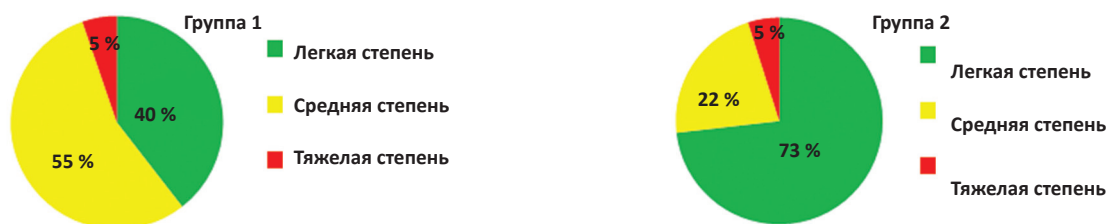


Рис. 5. Оценка степени ЭД у пациентов с вено-окклюзивным механизмом заболевания после резекции глубокой дорсальной вены полового члена

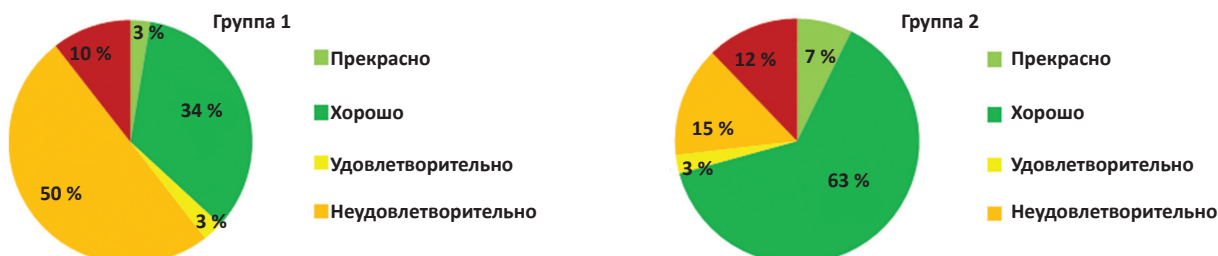


Рис. 6. Оценка качества эрекции у пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД после резекции глубокой дорсальной вены полового члена



Рис. 7. Оценка качества жизни пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД после резекции глубокой дорсальной вены полового члена

ство пациентов (56 %) охарактеризовали свое состояние максимальной оценкой в 4 балла.

После хирургического лечения было проведено повторное анкетирование по шкале ОКЖ пациентов обеих групп. Качество жизни пациенты охарактеризовали следующим образом: «прекрасно»: в группе 1 – 3 %, в группе 2 – 7 %; «хорошо»: в группе 1 – 34 %, в группе 2 – 63 %; «удовлетворительно»: 3 % в обеих группах; «неудовлетворительно»: в группе 1 – 50 %, в группе 2 – 15 % (рис. 7).

Полученные данные подтверждают, что резекция глубокой дорсальной вены полового члена статистически достоверно ($p < 0,0001$) повышает качество жизни пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД.

Однако во 2 группе благодаря предложенному предоперационному планированию и патофизиологически обусловленному определению показаний к конкретному хирургическому вмешательству удалось достичь лучших оценок качества жизни (различия между группами статистически достоверны по критерию Манна-Уитни, $p = 0,0108$).

В обеих группах частота послеоперационных осложнений была минимальна – наблюдалось по 1 случаю (2,6 % и 2,4 % соответственно) развития гематомы полового члена. В обоих случаях гематомы были устранены консервативно, на результатах лечения ЭД это не повлияло.

У 55,7 % (44) пациентов были достигнуты удовлетворительные результаты лечения, у 44,3 % (35)

пациентов у которых в течение 12 мес после хирургического вмешательства был выявлен рецидив заболевания, результаты лечения расценены как неудовлетворительные.

В 1 группе неудовлетворительные результаты зафиксированы у 61 % (23) пациентов, во 2 группе – у 12 (29 %). Различия между группами по отношению удовлетворительных и неудовлетворительных результатов статистически достоверны ($p = 0,0061$). Следовательно, углубленное предоперационное планирование, базирующееся на применении динамической компьютерной кавернозографии, обеспечило достоверное улучшение результатов резекции глубокой дорсальной вены полового члена у пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД.

Выводы

1. Резекция глубокой дорсальной вены полового члена у пациентов с вено-окклюзивным механизмом ЭД должна осуществляться строго при отсутствии проксимального сброса.

2. Динамическая компьютерная кавернозография на этапе предоперационного планирования позволяет определить показания к конкретному виду хирургического вмешательства с учетом индивидуальных патофизиологических особенностей пациента, что статистически достоверно ($p = 0,0061$) обеспечивает наиболее благоприятные исходы лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салахалдин Р.Д. Эпидемиология эректильной дисфункции. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2003. 21 с.
2. Cakan M., Yalçinkaya F., Demirel F. et al. Is dorsale penile vein ligation (dpvl) still a treatment option in veno-occlusive dysfunction? // Int. Urol. Nephrol. 2004. Vol. 36. № 3. P. 381–387.
3. Lee D., Rotem E., Lewis R. et al. Bilateral external and internal pudendal veins embolization treatment for venogenic erectile dysfunction // Radiol. Case Rep. 2016. Vol. 12. № 1. P. 92–96.
4. Miwa Y., Shioyama R., Itou Y. et al. Pelvic venoablation with ethanol for the treatment of erectile dysfunction due to veno-occlusive dysfunction // Urology. 2001. Vol. 58. № 1. P. 76–79.
5. Rebonato A., Auci A., Sanguinetti F. et al. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage // J. Vasc. Interv. Radiol. 2014. Vol. 25. P. 866–872.
6. Hsu G.L., Hung Y.P., Tsai M.H. et al. The venous drainage of the corpora cavernosa in the human penis // Arab. J. Urol. 2013. Vol. 11. № 4. P. 384–391.

7. Molodysky E., Liu S.P., Huang S.J., Hsu G.L. Penile vascular surgery for treating erectile dysfunction: Current role and future direction // Arab. J. Urol. 2013. Vol. 11. № 3. P. 254–266.
8. Каприн А.Д., Костин А.А., Круглов Д.П. и соавт. Современные методы инструментальной диагностики васкулогенной эректильной дисфункции // Экспер. и клин. урология. 2016. № 3. С. 102–111.
9. Ефремов Е.А., Жуков О.Б., Щербинин С.Н. и соавт. Динамическая компьютерная кавернозография в диагностике веноокклюзивной эректильной дисфункции // Урология сегодня. 2012. № 4. С. 55–58.

Для цитирования: Кызласов П.С., Удалов Ю.Д., Мартов А.Г., Башков А.Н., Кажера А.А., Гринь Е.А., Орлов И.Н., Касымов Б.Г., Забелин М.В. Применение рентгенологического метода исследования в предоперационном планировании пациентов с веногенной эректильной дисфункцией // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 48–52. DOI: 10.12737/article_5a8550e615ff76.67951643

Diagnostic Radiology

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. № 1. P. 48–52

DOI 10.12737/article_5a8550e615ff76.67951643

The Use of Radiographic Method of Investigation in the Preoperative Planning of Patients with Venogenic Erectile Dysfunction

P.S. Kyzlasov¹, Yu.D. Udalov¹, A.G. Martov¹, A.N. Bashkov¹, A.A. Kazhera¹, E.A. Grin², I.N. Orlov², B.G. Kassymov³, M.V. Zabelin¹

1. The Institute of Continuing Vocational Education of State Research Center of A.I. Burnazyan FMBC Moscow, Russia. E-mail: dr.kyzlasov@mail.ru; 2. St. Luke Hospital, St. Petersburg, Russia; 3. National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan.

P.S. Kyzlasov – PhD Med., Associate Prof.; Y.D. Udalov – PhD Med., Associate Prof.; A.G. Martov – Dr. Sc. Med., Prof., Head of Dep.; A.N. Bashkov – Head of Dep.; A.A. Kazhera – Clinical Resident; E.A. Grin – Urologist; I.N. Orlov – PhD Med., Head of Dep.; B.G. Kassymov – Senior Resident; M.V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof., Head of Dep.

Abstract

Purpose: To study the effectiveness of dynamic computer cavernosography at the stage of preoperative examination of patients with venogenic erectile dysfunction (ED).

Material and methods: 92 patients with venogenic erectile dysfunction were operated. Patients were divided into two groups depending on preoperative planning. Patients in group 1, pharma doppler sonography of the penis was used for preoperative planning. In group 2 – pharma doppler sonography of the penis and dynamic computer cavernosography were used. Resection of the deep dorsal vein of the penis was undergone in patients with proven distal type of shunt. A survey of patients was carried out before surgery and 12 months after surgical treatment according to the validated international rating scales of the erectile function.

Results: After preoperative planning and surgical treatment scores of erectile function in both groups changed. In both groups the proportion of patients with a severe degree of ED significantly decreased. The level of assessment of the quality of erection in group 1 remained almost the same, but 26 % of patients recorded a maximum score of 4. In group 2 the majority of patients (56 %) described their condition with a maximum score of 4 points. The assessment of quality of life using a scale of “QOL” after surgical treatment was described by patients in the following way: “excellent”: in group 1 and 3 %, in group 2 and 7 %; “good”: in group 1 – 34 %, group 2 – 63 %; “satisfactory”: 3 % in both groups; “poor”: in group 1 – 50 %, group 2 – 15 %. These data confirm that resection of the deep dorsal vein of the penis statistically significantly ($p < 0.0001$) improves the quality of life of patients with vein-occlusive mechanism of erectile dysfunction. However, in group 2 due to the proposed preoperative planning and pathophysiologically due to the definition of specific indications for surgical intervention we achieved the best estimates of quality of life ($p = 0.0108$).

Conclusion: Preoperative planning based on the application of dynamic computer cavernosography, provides a statistically significant ($p = 0.0061$) improvement of the results of resection of the deep dorsal vein of the penis in patients with vein-occlusive mechanism of ED.

Key words: vasculogenic erectile dysfunction, dynamic computer cavernosography, preoperative preparation, resection of the deep dorsal vein

REFERENCES

1. Salahaldin R.D. Epidemiology of erectile dysfunction. Author's abstract. dis. Cand. honey. sciences. – Rostov-on-Don, 2003. 21 pp. (In Russian)
2. Cakan M., Yalçinkaya F., Demirel F. et al. Is dorsale penile vein ligation (dpvl) still a treatment option in veno-occlusive dysfunction? // Int. Urol. Nephrol. 2004;36(3):381–387.
3. Lee D., Rotem E., Lewis R. et al. Bilateral external and internal pudendal veins embolization treatment for venogenic erectile dysfunction. Radiol. Case Rep. 2016;12(1):92–96.
4. Miwa Y., Shioyama R., Itou Y. et al. Pelvic venoablation with ethanol for the treatment of erectile dysfunction due to veno-occlusive dysfunction. Urology. 2001;58(1):76–79.
5. Rebonato A., Auci A., Sanguinetti F. et al. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage. J. Vasc. Interv. Radiol. 2014;25:866–872.
6. Hsu G.L., Hung Y.P., Tsai M.H. et al. The venous drainage of the corpora cavernosa in the human penis. Arab. J. Urol. 2013;11(4):384–391.

7. Molodysky E., Liu S.P., Huang S.J., Hsu G.L. Penile vascular surgery for treating erectile dysfunction: Current role and future direction. Arab. J. Urol. 2013;11(3):254–266.
8. Kaprin A.D., Kostin A.A., Kruglov D.P. et al. Modern methods of instrumental diagnostics of vasculogenic erectile dysfunction. Eksp. i Klin. Urologia ('Experimental and Clinical Urology'). 2016(3):102–111. (In Russian. English abstracts. PubMed)
9. Efremov E.A., Zhukov O.B., Scherbinin S.N. et al. Dynamic computer cavernosography in the diagnosis vein-occlusive erectile dysfunction. Urologia Segodnia ('Urology today'). 2012(4):55–58. (In Russian. English abstracts. PubMed)

For citation: Kyzlasov P.S., Udalov Yu.D., Martov A.G., Bashkov A.N., Kazhera A.A., Grin E.A., Orlov I.N., Kassymov B.G., Zabelin M.V. The Use of Radiographic Method of Investigation in the Preoperative Planning of Patients with Venogenic Erectile Dysfunction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):48–52. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a8550e615ff76.67951643

**Н.А. Костеников, О.Ю. Миролюбова, В.Ф. Дубровская, О.В. Клестова, Е.Г. Кованько,
Н.Н. Изотова, Ю.Р. Илющенко, А.А. Станжевский**

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «НАТРИЯ ФТОРИДА, ^{18}F » ПРИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nkostenikov@yandex.ru

Н.А. Костеников – зав. лаб., д.м.н.; В.Ф. Дубровская – в.н.с., д.м.н.; О.Ю. Миролюбова – с.н.с., к.м.н.; О.В. Клестова – с.н.с., к.м.н.; Е.Г. Кованько – с.н.с., к.м.н.; Н.Н. Изотова – лаборант; Ю.Р. Илющенко – н.с.; А.А. Станжевский – зам. директора, д.м.н.

Реферат

Цель: Изучение возможности использования метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратом (РФП) «Натрия фторид, ^{18}F » (Na^{18}F) для выявления характера и динамики течения ряда неопухолевых поражений костной ткани, таких как остеопороз и переломы у экспериментальных животных.

Материал и методы: Использованы две экспериментальные модели патологии костной ткани у крыс: остеопороз и перелом. Модель остеопороза создавали путем внутрибрюшинного введения гидрокортизона в течение 3 нед. Через 22 сут от начала введения препарата в зонах грудного и крестцового отделов позвоночника у подопытных и интактных животных определяли величину захвата Na^{18}F , а также показатели плотности ткани по данным рентгеновской КТ.

В модели перелома травму наносили в области голени предварительно наркотизированным крысам. Животных обследовали с 3-х по 30-е сут после перелома методом ПЭТ и ПЭТ/КТ. Определяли величину захвата, динамику накопления Na^{18}F , а также показатели денситометрии и признаки образования костной мозоли.

Результаты: У крыс с остеопорозом зарегистрировано 2,5-кратное снижение рентгеновской плотности костной ткани и уменьшение уровня захвата Na^{18}F в 5,6 раза по сравнению с интактными крысами.

В экспериментах с переломом голени была отмечена гиперфиксация и нарастание скорости накопления Na^{18}F в области перелома с 9-е по 30-е сут, что отражало процесс усиления метаболизма в зоне травмы. Увеличение денситометрической плотности с визуализацией образования костной мозоли в зоне перелома регистрировалось по данным КТ лишь к 30-м сут после травмы.

Выводы: Использование ПЭТ с РФП Na^{18}F обеспечивает более раннюю и точную диагностику характера и интенсивности процессов репарации в поврежденной костной ткани по сравнению с результатами компьютерной томографии.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, позитронная эмиссионная томография, остеопороз, перелом костей, животные

Поступила: 17.10.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

«Натрия фторид, ^{18}F » (Na^{18}F) признан оптимальным РФП для исследования костей методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–3]. Отсутствие связывания фтор-иона с белками сыворотки крови [4–6], быстрая экскреция с мочой [7], локализация в остеообразующих зонах костей и костных метастазах опухолей [4, 8] в сочетании с высокой разрешающей способностью ПЭТ обеспечивает преимущество Na^{18}F перед другими РФП. Задача данной экспериментальной работы состояла в выяснении возможности и целесообразности использования ПЭТ с Na^{18}F при исследовании повреждений костной ткани неопухолевой этиологии, а также для установления характера и динамики течения патологического процесса.

Материал и методы

В работе использовали 2 модели патологии костной ткани: остеопороз и перелом кости. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. При всех манипуляциях и обследованиях животных наркотизировали путем внутримышечного введения препарата Золетил-50 в дозе 50 мг/кг [9–11].

Для создания модели остеопороза 8 крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение 3 нед вводили гидрокортизон в дозе 40 мг/кг. Крыс с индуцированным остеопорозом обследовали через 22 сут от начала введения препарата. Исследовали костную ткань грудного и крестцового отделов позвоночника у подопытных и интактных крыс.

С диагностической целью животным внутривенно вводили 2–3 МБк РФП Na^{18}F в объеме 0,4–0,5 мл.

Сканирование проводили на совмещенном ПЭТ/КТ-сканере Discovery 690 (США) через 55–60 мин после введения РФП на протяжении 15 мин по статическому протоколу. Период физического полураспада радионуклида фтора-18 (109 мин) учитывался программным комплексом ПЭТ автоматически при реконструкции изображения. По результатам ПЭТ оценивали значения стандартизованного показателя накопления РФП (SUV) в костной ткани, а с помощью рентгеновской КТ определяли денситометрическую плотность костной ткани в указанных зонах позвоночника у сравниваемых животных.

Закрывать перелом голени животных выполняли в асептических условиях четырьмя предварительно наркотизированными крысам [9–11]. Животных обследовали на 1, 3, 9, 16, 30-е сут после травмы. Сканирование крыс проводили на позитронном томографе Ecat Exact HR+ (Сименс) по динамическому протоколу: 6×10 , 4×30 , 4×60 , 4×120 , 4×600 (55 мин). Одновременно с началом сканирования проводили внутривенное болюсное введение 2–3 МБк РФП Na^{18}F в объеме 0,4–0,5 мл. По окончании динамического скана животных переносили на совмещенный ПЭТ/КТ-сканер Discovery 690 (США), где сканирование продолжали по статическому протоколу через 55 мин после введения РФП на протяжении еще 15 мин. Дозовый коэффициент для расчета эффективных доз облучения животных для РФП Na^{18}F составлял 0,024 мЗв/МБк [12].

На реконструированных изображениях с помощью программы ROI-tools выбирали область над переломом и неизменной контрлатеральной голенью. Оценивали уровень накопления Na^{18}F в ука-

занных зонах и строили кривые активность–время. Распределение РФП и индекс его накопления (отношение радиоактивности в зоне перелома/ неизменной части голени) определяли с 3-х по 30-е сут после травмы через 30, 40, 70 мин после введения Na^{18}F . Оценка состояния костной ткани в зоне перелома производилась в те же сроки с помощью рентгеновской компьютерной томографии на ПЭТ/КТ-сканере Discovery 690.

Результаты

Сравнительный количественный анализ ПЭТ/КТ-изображений грудного и крестцового отдела позвоночника крыс с остеопорозом и аналогичных зон костного скелета intactных животных позволил выявить достоверное диффузное снижение рентгенологической плотности и метаболической активности у подопытных крыс. У intactных животных величина рентгеновской плотности костей, измеренная в значениях шкалы Хаунсфилда, находилась в диапазоне от 440 до 869 HU (в среднем 819 ± 93 HU), тогда как у животных с остеопорозом тот же показатель составил от 220 до 472 HU (в среднем 322 ± 62 HU), т.е. плотность костной ткани у крыс с остеопорозом оказалась 2,5 раза меньше по сравнению с intactной костной тканью.

Метаболическая активность в костях здоровых животных по значениям SUV при ПЭТ с Na^{18}F находилась в пределах от 0,3 до 2,1 (в среднем $0,91 \pm 0,41$). При остеопорозе величина SUV колебалась от 0,1 до 0,3, и составляя в среднем $0,16 \pm 0,02$. Следовательно, показатели метаболической активности в костях у крыс с остеопорозом были в 5,6 раза ниже, чем в костях у здоровых животных ($p < 0,01$). Таким образом, выявленные в исследованиях ПЭТ с Na^{18}F различия в уровне захвата РФП и метаболической активности в костной ткани между животными с остеопорозом и intactными крысами оказались достоверно более значимыми по сравнению с соотношением величин рентгеновской плотности костной ткани, определенной методом КТ.

В модели с переломом голени в первые 3 сут после травмы признаки повышенного захвата Na^{18}F и формирования костной мозоли при КТ-исследовании

не определялись. Очаговая гиперфиксация Na^{18}F при ПЭТ в области перелома голени наблюдалась на 9-е сут с нарастанием величины накопления РФП к 18-м сут, и еще большей к 30-м сут после повреждения (рис. 1–3). Признаки образования костной мозоли с достоверным увеличением показателей денситометрической плотности в единицах HU были обнаружены при КТ лишь к 30-м сут после травмы (рис. 3).

Анализ кривых активность–время, полученных при ПЭТ с Na^{18}F зоны перелома голени и неизменной контрлатеральной голени в разные промежутки времени после травмы, свидетельствовали о высоком уровне захвата РФП в зоне перелома, по сравнению с intactной костной тканью (рис. 4). Из представленных данных следует, что накопление Na^{18}F как в неизменной кости, так и в зоне перелома носило биэкспоненциальный характер. Быстрая сосудистая фаза продолжалась 15–20 мин, после чего наблюдалось медленное монотонное возрастание захвата РФП над зоной перелома вплоть до 45-й мин после его введения (рис. 4).

Индексы накопления Na^{18}F оказались высокими уже на 9-е сут после травмы и постепенно увеличивались, достигая максимальных значений к 30-м сут наблюдения (табл. 1). Таким образом, использование Na^{18}F при ПЭТ позволило зарегистрировать захват и последующее накопление РФП, отражающие нарастающий во времени уровень метаболизма в зоне перелома, значительно опережая визуальную регистрацию образования костной мозоли по данным КТ.

Следовательно, комплекс проведенных ПЭТ-исследований с внутривенным введением Na^{18}F обеспечивал не только четкую диагностику (остеопороз костной ткани), но и позволил выявить раннее возникновение и последующее нарастание процесса репарации в области перелома по данным динамики усиления метаболизма в этой зоне. Указанные показатели регистрировались на 3 нед раньше появления визуальных признаков образования костной мозоли по данным КТ.

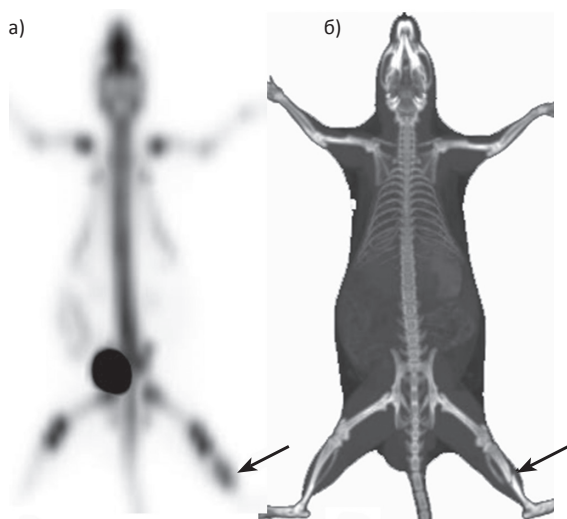


Рис. 1. ПЭТ/КТ с Na^{18}F у крысы с переломом левой голени на 9-е сут наблюдения: а) при ПЭТ определяется четкий очаг гиперфиксации Na^{18}F в области перелома; б) при КТ признаки формирования костной мозоли отсутствуют. Зона перелома указана стрелками

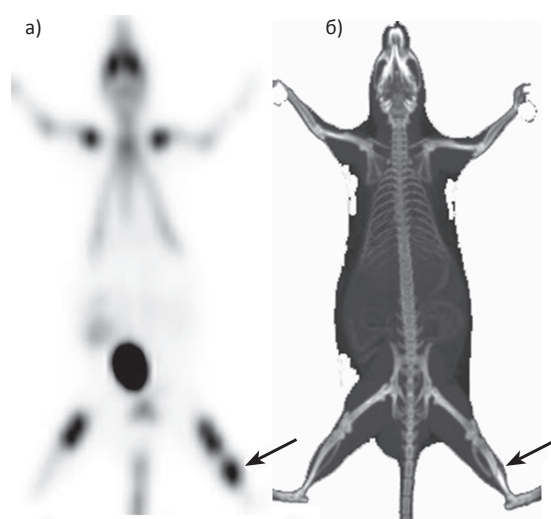


Рис. 2. ПЭТ/КТ с Na^{18}F у крысы с переломом левой голени на 18-е сут после травмы: а) при ПЭТ определяется четкий очаг гиперфиксации Na^{18}F ; б) при КТ – слабо выраженный локальный гиперостоз. Зона перелома указана стрелками

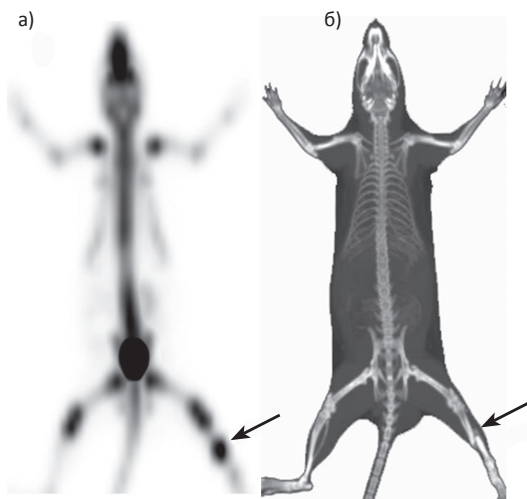


Рис. 3. ПЭТ/КТ с Na^{18}F у крысы с переломом левой голени на 30-е сут: а) при ПЭТ определяется четкий очаг гиперфиксации Na^{18}F ; б) при КТ визуализируется образование костной мозоли. Зона перелома указана стрелками

Таблица 1

Распределение (в %/грамм) и индекс накопления (ИН) (отношение радиоактивности в зоне перелома к неизменной ткани голени), определяемые методом ПЭТ с Na^{18}F у крыс в разные сроки после перелома голени

Исследуемый орган или ткань	Время после введения РФП, мин		
	30	40	70
Зона перелома на 3-е сут	$0,60 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02$	–
ИН перелом/неизменная голень	1,1	1,1	1,1
Зона перелома на 9-е сут	$0,64 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,01$	–
ИН перелом/неизменная голень	1,4	1,6	2,3
Зона перелома на 18-е сут	$0,85 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,02$	–
ИН перелом/неизменная голень	1,7	1,8	2,6
Зона перелома на 30-е сут	$1,4 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,06$	–
ИН перелом/неизменная голень	2,7	2,9	3,9

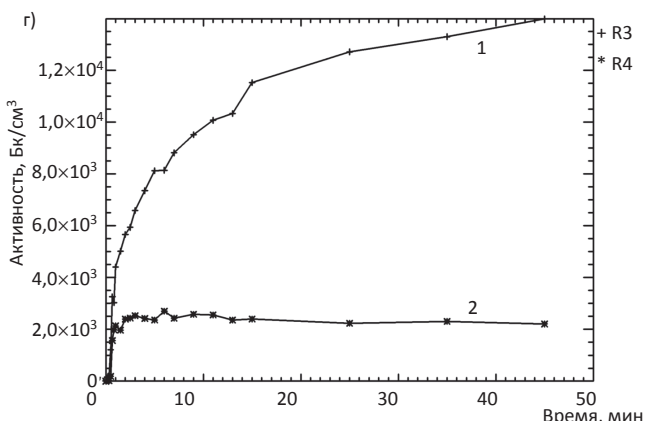
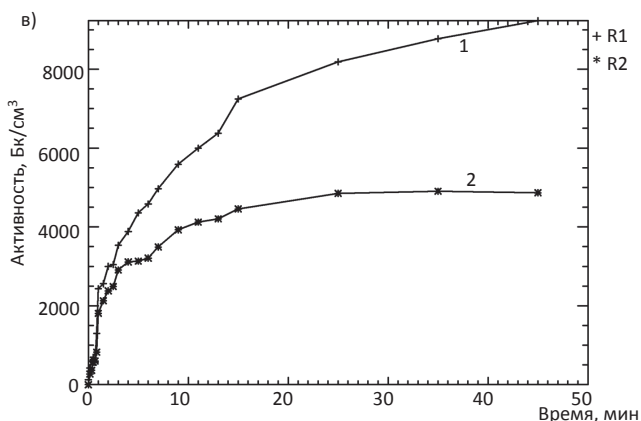
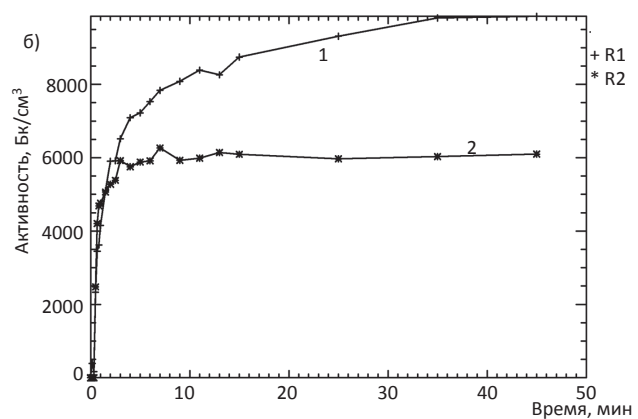
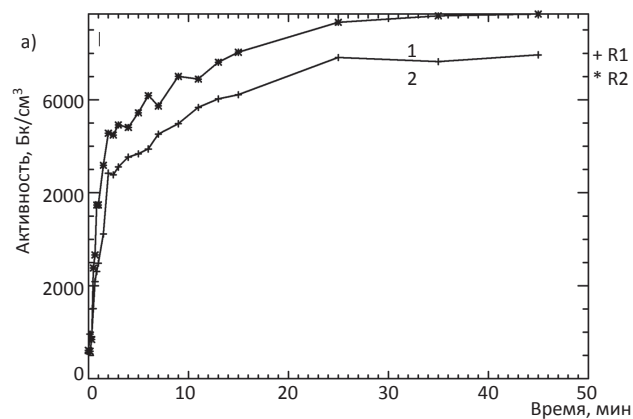


Рис. 4. ПЭТ с Na^{18}F у крыс с переломом голени. Кривые активность/время в зоне перелома (1) и в интактной голени (2).

а) Через 3 сут после травмы. Достоверные различия отсутствуют. б) Через 9 сут после травмы. Метаболизм в зоне перелома в 1,6 раза выше, чем в интактной голени. в) Через 18 сут после травмы. Метаболизм в зоне перелома в 2 раза выше, чем в интактной голени. г) Через 30 сут после травмы. Метаболизм в зоне перелома в 6 раз выше, чем в интактной голени

Выводы

1. Позитронная эмиссионная томография с Na^{18}F является высокочувствительным методом в оценке динамики восстановительных процессов при переломах костей.

2. ПЭТ с Na^{18}F обладает большей информативностью в диагностике остеопороза по сравнению с КТ.

3. Ранняя регистрация ПЭТ с Na^{18}F усиливающегося во времени метаболизма в области перелома пред-

существует диагнозу образования костной мозоли, уславливаемому методом КТ.

4. Данные ПЭТ с Na^{18}F рассматриваются как метод регистрации наличия и степени интенсивности репаративных процессов в области переломов.

5. Исследования ПЭТ с введением Na^{18}F должны сочетаться с КТ для установления характера, динамики и оценки исхода процессов репарации в зоне поражения костной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blau M., Nagler W., Bender M.A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning // J. Nucl. Med. 1962. Vol. 3. P. 332–334.
- Blau M., Ganatra R., Bender M.A. ^{18}F -fluoride for bone imaging // Semin. Nucl. Med. 1972. Vol. 2. P. 31–37.
- Langsteger W., Heinisch M., Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, ^{18}F -dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -choline, and ^{18}F -fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. // Semin. Nucl. Med. 2006. Vol. 36. P. 73–92.
- Weber D.A., Greenberg E.J., Dimich A. et al. Kinetics of radionuclides used for bone studies // J. Nucl. Med. 1969. Vol. 10. P. 8–17.
- Wootton R., Dore C. The single-passage extraction of ^{18}F in rabbit bone // Clin. Phys. Physiol. Meas. 1986. Vol. 7. P. 333–343.
- Carlson C.H., Armstrong W.D., Singer L. Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride // Amer. J. Physiol. 1960. Vol. 199. P. 187–189.
- Costeas A., Woodard H.Q., Laughlin J.S. Depletion of ^{18}F from blood flowing through bone // J. Nucl. Med. 1970. Vol. 11. P. 43–45.
- Hawkins R.A., Choi Y., Huang S.C. et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET // J. Nucl. Med. 1992. Vol. 33. P. 633–642.
- Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний. – Москва. 2015. 42 с.
- ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». – М.: Стандартинформ. 2010. 28 с.
- Приказ от 01.04.2016 г. № 119н министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». – МЗ РФ. 2016.
- Hellwig D., Krause B.-J., Schirrmeister H., Freesmeyer M. Skelettdiagnostik Mittels ^{18}F -Natriumfluorid-PET und PET/CT // Nuklearmedizin. 2010. Vol. 5. P. 195–201.

Для цитирования: Костеников Н.А., Миролюбова О.Ю., Дубровская В.Ф., Клестова О.В., Кованько Е.Г., Изотова Н.Н., Илющенко Ю.Р., Станжевский А.А. Возможности использования «натрия фторида, ^{18}F » при неопухолевых поражениях костной ткани (экспериментальное исследование). 2018. Т. 63. № 1. С. 53–56. DOI: 10.12737/article_5a85541371b9d7.91570726

Nuclear Medicine

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. № 1. P. 53–56

DOI 10.12737/article_5a85541371b9d7.91570726

The Possibility of Using the Sodium-Fluoride, ^{18}F at Non-Neoplastic Lesions of Bone Tissue (Experimental Study)

N.A. Kostenikov, V.F. Dubrovskaya, O.Yu. Mirolubova, O.V. Klestova, E.G. Kovan'ko, N.N. Izotova, Yu.R. Ilushchenko, A.A. Stanzhevsky

A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nkostenikov@yandex.ru
N.A. Kostenikov – Head of the Lab., Dr. Sc. Med.; V.F. Dubrovskaya – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; O.Y. Mirolubova – Senior Researcher, PhD Med.; O.V. Klestova – Senior Researcher, PhD Med.; E.G. Kovan'ko – Senior Researcher, PhD Med.; N.N. Izotova – Technician; Y.R. Ilyushchenko – Researcher; A.A. Stanzhevsky – Deputy Director Dr. Sc. Med.

Abstract

Purpose: To study the possibility of using radiopharmaceutical (RPH) Sodium fluoride, ^{18}F (Na^{18}F) in order to identify the characteristics and dynamics of the development process for a number of non-neoplastic lesions in bone tissue such as fractures and osteoporosis in experimental animals by the method of positron emission tomography (PET).

Material and methods: Two experimental models of pathology of bone tissue in rats were used: fracture and osteoporosis.

The model of osteoporosis was created by intraperitoneal introduction of hydrocortisone during 3 weeks. The study was conducted in 22 days from the onset of the agent introduction. In areas of the chest and sacral sections of the spinal cord in experimental and intact animals we detected the value of uptake of Na^{18}F , as well as indices of tissue density with data of X-ray CT.

In the model of fracture of bones injury struck in the pre-anesthetized rats in the region of the shin. Animals were examined starting from the 3rd day up to the 30th day after the fracture by PET and PET/CT. We detected the value of uptake, the dynamics of Na^{18}F accumulation, as well as indices of densitometry and signs of callus formation with CT examination.

Results: In rats with osteoporosis compared with intact animals observed a 2,5-fold decrease of the bone tissue density in X-ray, whereas the level of metabolic activity in the bones of the PET scan with Na^{18}F was 5.6 times lower than in healthy rats. Therefore, differences in the level of capture of the radiopharmaceutical in PET were significantly more important compared to the ratio of the values of the X-ray of the bone tissue density, determined by CT.

In experiments with shin fracture was noted hyperfixation and increasing rate of Na^{18}F accumulation on PET-scans since the 9th and 30th day from the start of the experiment. It reflects a process of enhancing the metabolism in the injured area. At the same time, a significant increase of densitometric density and visualisation of callus formation in the fracture by CT were detected 3 weeks later, – only by the 30th day after trauma.

Conclusion: The use of Na^{18}F in positron-emission tomography enables to diagnose more early and accurate the nature (osteoporosis) and intensity of processes of the restoration (fracture) in the injured bone tissue as compared to results of computed tomography.

Key words: radiopharmaceutical, positron emission tomography, osteoporosis, bone fracture, animals

REFERENCES

- Blau M., Nagler W., Bender M.A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. J. Nucl. Med. 1962;3:332–334.
- Blau M., Ganatra R., Bender M.A. ^{18}F -fluoride for bone imaging. Semin. Nucl. Med. 1972;2:31–37. DOI 10.1016/S0001-2998(72)80005-9
- Langsteger W., Heinisch M., Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, ^{18}F -dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -choline, and ^{18}F -fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. Semin. Nucl. Med. 2006;36:73–92. DOI 10.1053/j.semnucmed.2005.09.002
- Weber DA, Greenberg EJ, Dimich A, et al. Kinetics of radionuclides used for bone studies. J. Nucl. Med. 1969;10:8–17.
- Wootton R, Dore C. The single-passage extraction of ^{18}F in rabbit bone. Clin. Phys. Physiol. Meas. 1986;7:333–343.
- Carlson CH, Armstrong WD, Singer L. Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride. Amer. J. Physiol. 1960;199:187–189. DOI: 10.1152/ajplegacy.1960.199.1.187
- Costeas A, Woodard HQ, Laughlin JS. Depletion of ^{18}F from blood flowing through bone. J. Nucl. Med. 1970;11:43–45.
- Hawkins RA, Choi Y, Huang S.C., et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. J. Nucl. Med. 1992;33:633–642.
- Guidelines for working with laboratory animals for the staff of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University engaged in conducting preclinical trials. – Moscow. 2015. 42 pp.
- The Russian State Standard (GOST) R 53434-2009 “Principles of good laboratory practice”. – Moscow. 2010. 28 pp.
- The order No. 119n dated April 1, 2016 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation “On approval of rules of good laboratory practice”. – Ministry of Health of the Russian Federation. 2016.
- Hellwig D, Krause B-J, Schirrmeister H, Freesmeyer M. Skelettdiagnostik Mittels ^{18}F -Natriumfluorid-PET und PET/CT. Nuklearmedizin. 2010;5:195–201. DOI: 10.3413/Nukmed-0311-10-04

For citation: Kostenikov NA, Dubrovskaya VF, Mirolubova OYu, Klestova OV, Kovan'ko EG, Izotova NN, Ilushchenko YuR, Stanzhevsky AA. The Possibility of Using the Sodium-Fluoride, ^{18}F at Non-Neoplastic Lesions of Bone Tissue (Experimental Study). Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):53–56. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a85541371b9d7.91570726

О.К. Курпешев¹, J. van der Zee²**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ**

1. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru;
2. Онкологический институт Эразмусского медицинского центра, Роттердам, Нидерланды

О.К. Курпешев – зав. отд., д.м.н., член Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO);
Я. ван дер Зий – Ph.D., MD, член Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO)

Содержание

В обзоре представлены результаты экспериментальных исследований о влиянии гипертермии на физиологические процессы в злокачественных опухолях и нормальных тканях: кровоток, уровни PO_2 , pH, синтез белков теплового шока. Также изучен противоопухолевый иммунитет и метастазирование опухоли при действии гипертермии. Дан анализ радио- и химиосенсибилизирующего действия гипертермии, ее роли при термолипосомальной химиотерапии и возможности применения метода с магнитными наночастицами в онкологии.

Ключевые слова: гипертермия, злокачественные опухоли, нормальные ткани, PO_2 , pH, белки теплового шока, термотолерантность, противоопухолевый иммунитет, раковые стволовые клетки, метастазирование, термолипосомы, магнитные наночастицы

Поступила 07.06.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Действие гипертермии на нормальные и опухолевые клетки и ткани

В онкологии под гипертермией (ГТ) подразумевается нагревание опухоли при 39–46 °C с целью модификации действия лучевой, лекарственной, иммуно- и гормонотерапии. Температурный режим 39–40 °C используется при общей гипертермии, 40–46 °C – локо-регионарной. В первом случае продолжительность ГТ в режиме плато составляет 180 мин и более, во 2-ом – 30–90 мин [1–6].

Биологическое действие ГТ проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, трансмембранного переноса, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности лизосом, ферментов репарации, модификацией митотического цикла и т.д. Интенсивность протекания этих процессов зависит от уровня температуры и продолжительности нагревания. Все эти изменения приводят к повреждению клеток или повышению чувствительности их к действию ионизирующей радиации и лекарственных препаратов [1–10]. Кроме того, ГТ вызывает изменение микроциркуляции в тканях, приводящие к развитию в них сложных патофизиологических процессов [11–22]. Song C.W. [12] проанализировал результаты исследований различных авторов о влиянии ГТ на кровоток в нормальных тканях и на опухоли 30 видов у лабораторных животных. Было выявлено, что в коже и мышцах при 44–46 °C скорость кровотока повышается в 9–10 раз, затем наступает стаз, тогда как в опухолях она увеличивается не более чем в 2 раза и стаз наступает раньше, при 41,5–43 °C (рис. 1).

В новообразованиях человека (рис. 2) стаз развивается при более высоких (более 42–44 °C) или умеренных температурах (41–42 °C), но длительном нагреве [13].

Выраженные изменения кровоснабжения опухоли после ГТ приводят к изменениям PO_2 и pH [14–16]. Song C.W. et al. [14, 15] изучили динамику напряжения кислорода PO_2 в различных опухолях экспериментальных животных в зависимости от уровня температурно-экспозиционного режима ГТ (рис. 3). При умеренной ГТ (40–41,5 °C, 60 мин) PO_2 в фибросаркоме (FSaII) и опухоли SCK повышалось от 4–6 до 13–18 мм рт. ст.

Дальнейшее повышение температуры до 43,6 °C и нагревание в течение 30 мин приводило к его снижению и соответственно увеличению доли гипоксических клеток. Через 5 ч после завершения ГТ их доля повышалась от 45 до 95 %, затем снижалась и оставалась на уровне 60 % в течение 12–24 ч. Однако при нагревании опухоли R3230 крыс до 42,5 °C в течение 30 мин PO_2 продолжало повышаться [14]. Такую же закономерность изменения PO_2 от дозы тепла (температуры и продолжительности нагревания) наблюдали и в других опытах на новообразовании R3230AC крыс [15]. В этой опухоли диаметром 10 мм среднее значение PO_2 составляло 9,8, медиана – 3,7 мм рт. ст. В диапазоне температур 40,5–43,5 °C с продолжительностью воздействия 30 мин среднее значение его увеличивалось с повышением температуры. При температуре 40,5 °C оно повысилось до 14,4, медиана – до 5,4, при 43,5 °C – до 20,5 и 12,6 мм рт. ст. соответственно. Однако при увеличении продолжительности нагревания до 60 мин при этих температурах PO_2 повышалось только при 40,5 °C со средним значением его, равным 14,6 и медианой 4,2 мм рт. ст. Дальнейшее увеличение температуры приводило к снижению PO_2 и при 43,5 °C среднее значение его уменьшилось до 6,3, медиана – до 2,1 мм рт. ст. соответственно, то есть уровень PO_2 был ниже, чем в интактных опухолях. В ходе этих экспериментов было установлено, что если в интактной опухоли гипоксиче-

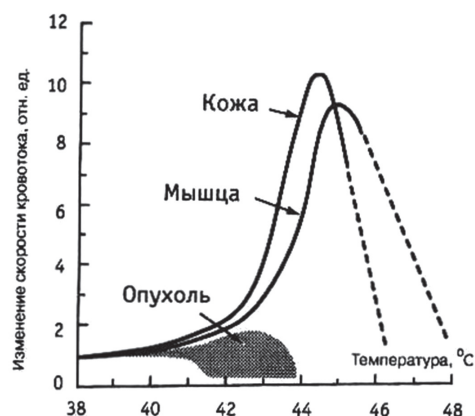


Рис. 1. Схематическое изображение изменения кровотока в перивисных опухолях и нормальных тканях лабораторных животных при различных уровнях гипертермии [12]

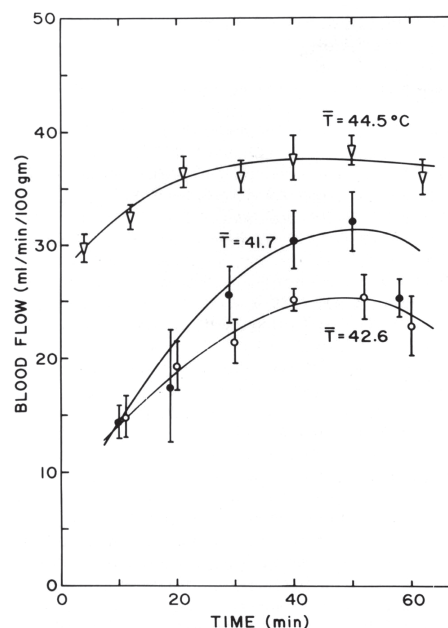
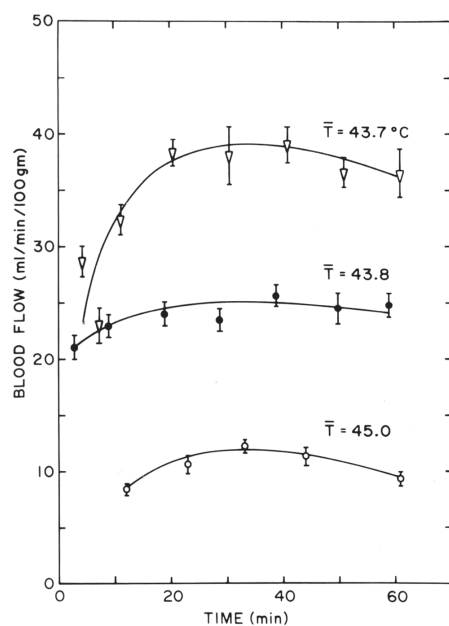


Рис. 2. Изменение объемного кровотока в различных опухолях человека [13]. а) Δ – меланома ($4 \times 4 \times 3$ см³), ● – плоскоклеточный рак ($2 \times 3 \times 2$ см³), ○ – плоскоклеточный рак ($5 \times 9 \times 2$ см³); б) Δ – аденокарцинома ($4 \times 4 \times 3$ см³), ● – плоскоклеточный рак ($3 \times 2 \times 1$ см³), ○ – меланома ($3 \times 3 \times 2$ см³)

ские участки (со значением $PO_2 < 5$ мм рт. ст.) занимали около 62 %, после нагревания при 42,5 °С в течение 30 мин они уменьшились до 37 %, т.е. опухоль стала более оксигенированной. При ГТ в режиме 43,5 °С с продолжительностью 60 мин гипоксическая зона увеличилась до 78,8 %.

В опухолях экспериментальных животных и человека внеклеточный pH является слабокислым (6,4–7,1), внутриклеточный – нейтральным или слабощелочным (более 7,0) [16]. На рис. 4 и 5 представлены сравнительные уровни внутриклеточного pH в опухоли SCK и мышцах бедра мышей, а также внутри- и внеклеточного pH в клетках этой опухоли [16].

Из этих данных следует, что средний уровень внутриопухолевого pH ниже 7,0, а в мышцах – выше. Внутриклеточный pH остается на уровне 7,2, несмотря на значительные колебания внеклеточного pH.

Однако, по некоторым исследованиям, в опухолях человека уровень внеклеточного pH был выше 7,0 [17, 18]. При измерении у 77 больных (105 измерений) среднее значение внеклеточного pH опухоли равнялось

7,25, тогда как в подкожной жировой клетчатке оно достигало 7,54 [17]. То же самое было выявлено и в работах Van der Berg et al. [18]. При измерении у 49 больных среднее значение внеклеточного pH опухоли равнялось 7,23 и только в 7 случаях оно было ниже 7,0. Такое расхождение уровня внеклеточного pH, возможно, связано с видом опухоли, ее объемом, интенсивностью кровоснабжения и т.д.

Установлено, что, термочувствительность клеток больше зависит от внутриклеточного pH и скорости его изменения (рис. 6). Нагревание до 42 °С в течение 10 ч клеток китайского хомячка (CHO), с внутриклеточным pH, равным 7,3, приводила к уменьшению выживаемости до 10^{-1} , а при медленном снижении pH до 6,6 (в течение 14–16 ч) этот показатель составил 10^{-3} , в то время как при быстром снижении pH до 6,6 (в течение 4 ч) выживаемость клеток снизилась до 10^{-4} [19, 20].

По мнению Song C., градиент между вне- и внутриклеточным pH может заметно влиять на реакцию опухоли при различных видах противоопухолевой терапии (лучевая терапия, лекарственная терапия, гипертермия) [16].

Взаимодействие гипертермии с ионизирующим излучением

Радиочувствительность опухоли зависит от множества факторов: гистологии, скорости репопуляции клеток, количества гипоксических клеток, взаимоотношения паренхимы и стромы и состояния окружающих тканей. Среди них ведущими являются число гипоксических и непролиферирующих клеток. При падении PO_2 ниже 15–20 мм рт. ст. клетки становятся более радиорезистентными. Причина хронической гипоксии опухоли вызвана быстрым неконтролируемым делением ее клеток и медленным развитием капилляров в этих участках. По мере отдаления опухолевых клеток от капилляра концентрация кислорода падает и на расстоянии 150 мкм (10–15 рядов клеток) сводится к нулю,

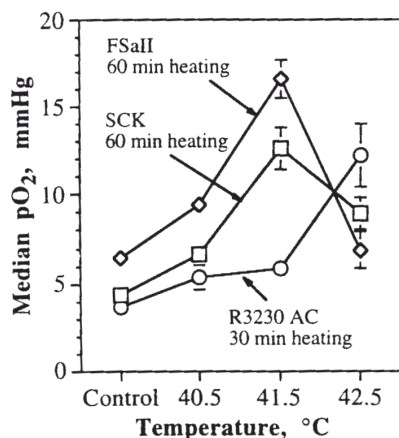


Рис. 3. Динамика PO_2 в различных опухолях мышей (фибросаркома (FSaII), SCK, R3230) при температурах нагревания от 40,5 до 42,5 °С в течение 30 мин [14]

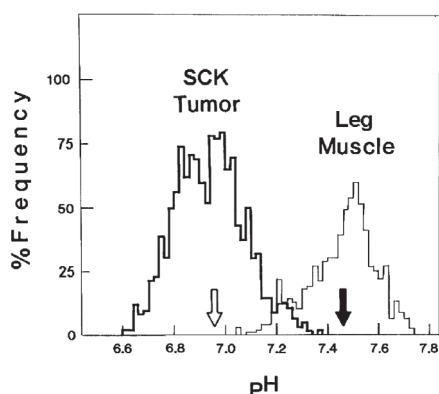


Рис. 4. Гистограмма уровней внутритканевого pH мышцы бедра и опухоли SCK, растущей под кожей бедра мышей A/J [16]

что приводит к возникновению гипоксических и аноксических зон, вплоть до развития некроза [21].

В отличие от действия ионизирующего излучения, при ГТ наблюдается другая зависимость чувствительности клеток от стадии клеточного цикла. Клетки в позднем S-периоде характеризуется наибольшей радиорезистентностью и высокой термочувствительностью. Низкий внеклеточный pH опухоли и значительная разница между вне- и внутриклеточным его значениями заметно влияют на реакцию новообразования при различных видах лечения. В кислой среде подавляется радиационно-индуцированный апоптоз, а индуцированная ГТ гибель клеток усиливается [14]. Выраженный радиосенсибилизирующий эффект ГТ при низких значениях pH особенно выражен для гипоксических клеток [22]. Из этих данных следует, что при лучевой терапии (ЛТ) опухолей ГТ выступает как фактор, сглаживающий колебания в выживаемости клеток в зависимости от различных условий их пребывания (стадии клеточного цикла, уровней PO_2 , pH).

При слабых и умеренных температурных режимах (39–42 °C) биологический эффект ГТ в основном проявляется сенсибилизирующим действием, при высоких (более 42 °C) – повреждающим. В последнем случае взаимодействие с радиацией может проявляться аддитивным или синергическим (потенцирующим) эффектами. Выраженность проявления этих эффектов определяется уровнем нагрева, дозой радиации, последовательностью применения двух повреждающих факторов и интервалом времени между воздействиями, типом опухоли [23–25].

На рис. 7 представлены кривые выживаемости клеток V79 при нагревании от 1,5 до 11 ч при 42 °C и последующем облучении в различных дозах [25]. В этих опытах наблюдался синергизм действия двух повреждающих факторов при всех режимах ГТ, а суммарный эффект зависел от продолжительности нагревания и дозы радиации.

Синергизм действия ГТ и ЛТ был получен для многих опухолей и в условиях *in vivo*. Частота регрессии саркомы-180 при одной ГТ составила 10 %, облучении – 20 %, комбинации ГТ с ЛТ – 70–80 % [26]. При раздельном нагревании и облучении (16 Гр) карциномы молочной железы мышей не было отмечено полной регрессии, при комбинации их – она наступила у 77 % животных [27]. В опытах Robinson J.E. et al. одно нагре-

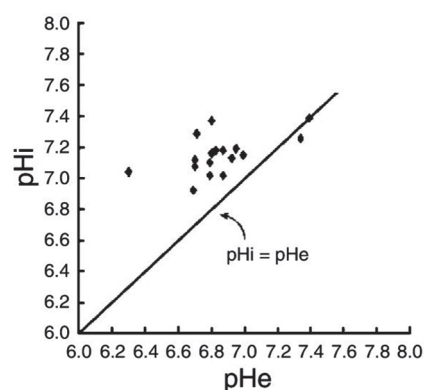


Рис. 5. Взаимосвязь внутри- (pHi) и внеклеточного (pHe) уровней pH в опухоли человека, крыс и мышей *in vitro*, определенные методами МР-томографии и МР-спектроскопии [16]

вание не приводило к полному рассасыванию карциномы молочной железы мышей, в то время как при одной ЛТ значение LD_{50} (доза радиации, приводящая к рассасыванию опухоли у 50 % животных) равнялась 52,5 Гр [23]. При комбинации ЛТ и ГТ (60 мин) величина LD_{50} уменьшалась: при 41 °C – до 38 Гр, 42 °C – 19,2 Гр, 43 °C – 12,3 Гр. Коэффициент термического усиления (КТУ) составил 1,4 при 41 °C, 2,7 – при 42 °C и 4,3 – при 43 °C. Схожие результаты были получены в опытах на меланоме, рабдомиосаркоме, остеосаркоме, на аденокарциноме молочной железы мышей [23]. Значение КТУ при ГТ зависит не только от уровня температуры, но и от величины разовой дозы ЛТ. Нагревание фибросаркомы мышей до 41 °C сразу после облучения не повышало повреждаемость опухоли, в то время как при 42,5 или 43,5 °C и ЛТ в дозе до 20 Гр КТУ составил 1,1–1,3, а при дозах 20–30 Гр – уже 1,4–1,5 [24].

Радиосенсибилизирующий эффект ГТ обнаружен не только для опухолевых, но и нормальных тканей. Показано, что с увеличением уровня температуры и дозы радиации КТУ больше при применении ГТ до облучения, чем после. КТУ, оцененный по повреждению кишечника мышей, при ГТ до облучения составил 1,25 для 41,3 °C, 1,5 – для 41,8 °C, а при нагревании после облучения равнялся 1,1 и 1,3 соответственно [28]. Такая зависимость получена и другими авторами по повреждению кожи уха и кишечника мышей, торможению роста хряща хвоста крыс [1]. Это различие более чет-

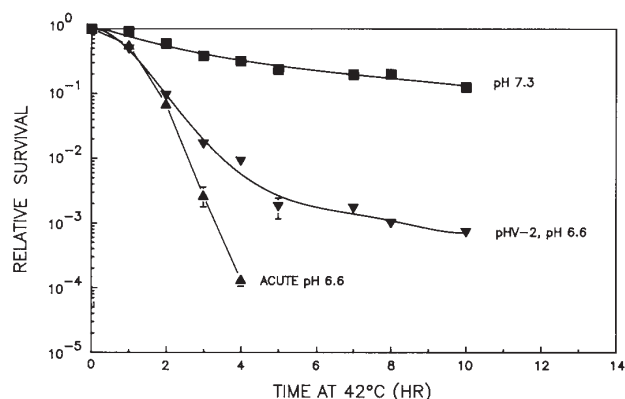


Рис. 6. Выживаемость клеток китайского хомячка при нагревании в зависимости от скорости изменения pH: при нормальном pH (■), медленном снижении pH до 6,6 (▼), быстром снижении pH до 6,6 (▲) [19, 20]

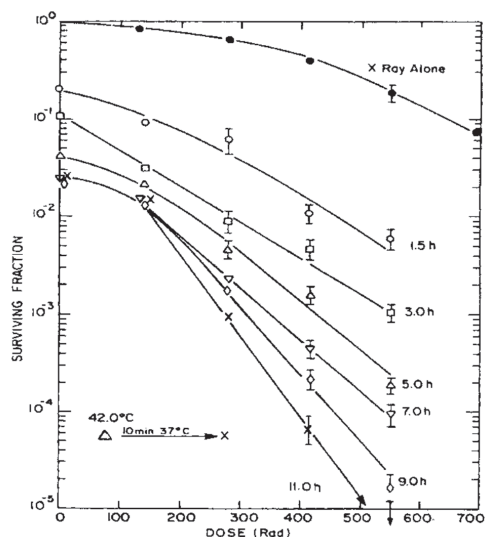


Рис. 7. Кривые выживаемости клеток V79 после нагревания при 42 °С с продолжительностью от 1,5 до 11 ч и облучения в различных дозах [25]. По оси абсцисс – доза ионизирующей радиации (рад), по оси ординат – выживаемость клеток

ко проявлялась с увеличением уровня температуры и дозы радиации.

На рис. 8 представлен диапазон изменения КТУ в зависимости от уровня температуры для нормальных тканей, полученный при изучении реакции кожи уха, стопы, кишечника и хряща хвоста мышей и крыс [29]. Из рисунка следует, что КТУ для нормальных тканей в среднем возрастает от 1,2 при 41 °С и почти до 2 при 43 °С. В этой связи важным является оценка фактора терапевтического выигрыша (ФТВ) при использовании ГТ в комбинации с ЛТ. Количественно ФТВ определяется отношением КТУ для опухолевых и нормальных тканей. О преимуществе применения различных комбинаций ГТ с ЛТ можно говорить, если величина ФТВ значимо больше единицы.

Stewart F.A., Denekamp J. при изучении реакции фибросаркомы и кожи мышей на облучение и ГТ (41,5–43,5 °С, 60 мин) при различных последовательностях и интервалах воздействия (0–6 ч), повышение ФТВ до 1,2–1,5 обнаружили только при нагревании за 3 ч до или через 2–6 ч после облучения [24]. При остальных схемах он был близок к единице. Hill S.A., Denekamp J. на 6 различных опухолях мышей (карциномы D, NT, RH, саркомы S, F и MT2) изучили зависимости величины ФТВ от последовательности и интервала времени между ГТ и ЛТ. В этих опытах значения ФТВ в меньшей степени зависели от последовательности применения двух факторов: для интервалов времени не более 1 ч он не превышал 1,0, а в некоторых случаях был даже ниже. Для интервала 2–6 ч, за исключением саркомы S, значение ФТВ составляло 1,1–1,3, а иногда достигало 1,4–1,5 [30].

Overgaard J. на карциноме молочной железы и коже мышей изучил величину ФТВ при различных режимах ГТ (41,5–43,5 °С) и последовательностях применения ее с облучением [31, 32]. Наилучшее значение ФТВ (1,67–2,09) он получил при нагревании через 4 ч после облучения. Однако, по данным Jansen W. et al., величина ФТВ для карциномы молочной железы мышей была выше 1,0 только при облучении сразу после ГТ, а при

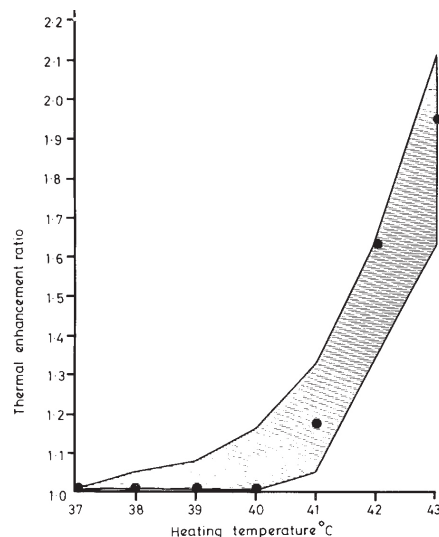


Рис. 8. КТУ гипертермии, в зависимости от уровня температуры для нормальных тканей [29]

интервалах 1–4 ч она снижалась до 1,0 [33]. Robinson J.E. et al. при облучении этой же опухоли в середине одночасового нагревания также обнаружили большее повреждение опухоли, чем кожи, т.е. величина ФТВ была выше 1,0 [23]. Значение ФТВ возрастало с повышением температуры: при 41 °С составляла 1,2; 42 °С – 1,8; 42,5 °С – 1,9; 43 °С – 2,1. Overgaard J. тенденцию к повышению величины ФТВ с увеличением интервала между воздействиями наблюдал на мышцах с аденокарциномой молочной железы при фракционированной термолучевой терапии (ТЛТ) [31, 32]. Однако Stewart, Denekamp при облучении фибросаркомы мышей в 1, 2 или 5 фракции и последующем нагревании сразу или через 3 ч выявили, что с увеличением фракции величина КТУ для опухоли снижается, а для кожи остается без изменения [34]. Поэтому значение ФТВ выше единицы они получили только при однократном термолучевом воздействии с нагреванием через 3 ч после облучения.

Введение животным до ТЛТ препаратов, вызывающих нарушение кровотока в опухоли, в частности ОХi4503, приводило к большему повреждению ее клеток. При этом интенсивность развития лучевых реакций кожи не менялась, что приводило к повышению ФТВ до 1,4 [35].

По нашему мнению, невысокое значение ФТВ при ТЛТ может быть связано с неправильной оценкой уровня температуры в опухоли и на коже. В эксперименте нагрев животных большинство авторов проводили в водяной бане и ориентиром уровня ГТ являлась температура воды в термостате, а не в опухоли. Поэтому, за счет высокого градиента температуры, опухоль грелась в меньшей степени, чем кожа, что привело к большему повреждению последней [1, 36].

Взаимодействие гипертермии с лекарственными препаратами

Характер взаимодействия ГТ с лекарственными препаратами, как и с ионизирующей радиацией, зависит от уровня температуры, ее продолжительности,

типа и объема опухоли, а также их фармакодинамики и фармакокинетики. Поэтому для одного и того же препарата взаимодействие с ГТ может отсутствовать или проявляться сенсбилизацией, аддитивным или синергическим (потенцирующим) эффектами [1–6, 37–39]. Заметное влияние на взаимодействие лекарственных препаратов и ГТ оказывает и состояние кислотно-щелочного равновесия в опухоли. Низкий уровень внеклеточного pH и разница между вне- и внутриклеточным его значениями заметно влияет на реакцию опухоли при химиотерапии. Низкий внеклеточный pH увеличивает поглощение клетками слабокислых (циклофосфамид, цисплатин) и задерживает усвоение слабощелочных препаратов (доксорубин, винбластин), соответственно повышая или снижая их эффективность [16]. В табл. 1 представлены сводные данные о влиянии ГТ на активность различных групп и видов лекарственных препаратов.

Из представленной таблицы следует, что ГТ повышает эффективность действия многих лекарственных препаратов на опухоль, и только в некоторых экспериментах такой эффект не был получен. Отсутствие взаимодействия ГТ с химиопрепаратами (ХП) наблюдали в некоторых опытах с 5-ФУ, цитарабином, доксорубином, паклитакселем и бевацизумабом [2, 51, 62, 68–71, 83]. Однако во многих других экспериментах ГТ усиливала действие этих препаратов на опухоли [37, 38, 44, 50, 51, 59, 62, 63, 66, 67, 73–76].

В связи с широким колебанием показателя КТУ гипертермии для одного и того же ХП, в зависимости от различных факторов, в таблице указана только направленность их взаимодействия.

Усиление действия мелфалана на спонтанную фибросаркому (FSa-II) мышей при ГТ наблюдали Mohamed F. et al [41]. Одна ГТ при 41,5 °C (30, 90 мин), по сравнению с контролем, не приводила к существенному увеличению торможения роста опухоли, однако при 43,5 °C (30 мин) этот эффект был значимый. При ГТ до 41,5 °C в течение 30 мин сразу после интраплеврального введения мелфалана, рост опухоли по сравнению с контролем (мелфалан без ГТ) уменьшался в 2, а при воздействии в течение 90 мин – в 3 раза. Однако нагревание при 43,5 °C (30 мин) после введения мелфалана не приводило к дальнейшему усилению торможения роста фибросаркомы. Кроме того при ГТ через 3 ч после введения препарата ее химиосенсибилизирующий эффект не проявлялся. ГТ также повышала чувствительность гипоксичных клеток фибросаркомы к мелфалану [43].

Введение крысам с нейрогенной перевивной опухолью BT4A циклофосфамида, за 0,5–1 ч до ГТ (44 °C), значительно повышало выживаемость животных, по сравнению с обратными последовательностями применения [46]. При нагревании лейкозных клеток P-388 в режиме 42 °C, 60 мин синергизм действия ГТ проявлялся с адриамицином, винкристином, бовардином, но эффект не повышался для циклофосфамида и арабинозида [51]. Такой же эффект для цисплатина, адриамицина, BCNU наблюдали на клеточных линиях H1299 аденокарциномы легких, рака яичника, мочевого пузыря человека (T24), печени, нейрогенной опухоли крыс и лейкозных клеток мышей [54, 58–60]. Интересными

представляются исследования Muenyi C. S. et al. [61]. Они создали мышиную модель метастатического рака яичника внутрибрюшинным введением человеческих клеток опухоли бестимусным мышам. Брюшную полость мышей с перитонеальными метастазами перфузировали в течение 1 ч с 3 мг/кг цисплатина (± 26 мг/кг NaAsO₂) при 37 и 43 °C. Высокий эффект термохимиотерапии авторы объясняют тем, что ГТ сенсбилизует клетки рака яичника с диким типом p53 к цисплатину вследствие подавления репарации ДНК и увеличения накопления препарата в клетках и ДНК.

Huang T. et al. показали усиление цитотоксической активности цисплатина и оксалоплатина на клетки остеосаркомы линии OS732 и MG63 под действием ГТ (43 °C, 60 мин) [63]. Эффективность оценивали по выживаемости и количеству апоптотических клеток. Следует отметить, что только одна ГТ в использованном температурно-экспозиционном режиме не влияла на эти показатели, тогда как цитотоксическое действие обоих препаратов под действием ГТ возрастало с увеличением их дозы. При увеличении концентрации препаратов в культуре клеток от 1 до 100 мг/мл выживаемость клеток, подвергшиеся ГТ, по сравнению с контролем (37 °C), после обработки цисплатином снижалась от 1,5 до 1,8 раз, оксалоплатином – от 1,4 до 1,6. При одновременном применении цисплатина (5 г/мл) и оксалоплатина (10 мг/мл) выживаемость клеток снижалась в 3,3 раза, тогда как в самостоятельном применении в этих же дозах она снижалась в 1,6–1,7 раза.

Синергетическое взаимодействие ГТ с адриамицином и блеомицином на опухолях KNT и EMT6 проявлялось только при высоких дозах химиопрепаратов (для блеомицина – 7–15 мг/кг, адриамицина – 10 мг/кг) и нагревании не ниже 43 °C [74]. Подобное взаимодействие адриамицина и нагревания при 43 °C, 60 мин имело место и на саркоме-180 [75]. В то же время Overgaard J. наблюдал синергизм действия адриамицина и ГТ на карциному молочной железы мышей в диапазоне температур 40,5–43,5 °C [73]. Характер взаимодействия зависел и от последовательности применения двух агентов. При введении блеомицина за 30 мин до нагревания (44,5 °C, 20 мин) имел место синергизм их действия на аденокарциному мышей с КТУ, равным 2,7, тогда как при введении препарата через 30 мин после ГТ он был значительно ниже и равнялся 1,5 [77]. При введении того же препарата мышам с плоскоклеточным раком до нагревания (43 °C) был установлен только аддитивный, а при одновременном – сверхаддитивный эффекты [79]. Усиление эффекта блеомицина и BCNU наблюдали на крысах с нейрогенной перевивной опухолью BT4A *in vivo* [77]. Усиление противоопухолевого действия циклофосфана отмечено при повторных сеансах нагревания, особенно при числе сеансов более трех [44]. На наш взгляд, это связано с улучшением кровотока в опухоли после первых сеансов ГТ и, соответственно, с увеличением доставки ХП к опухолевым клеткам.

По исследованиям Ohnoshi et al. ГТ потенцировала действие адриамицина, даунорубина, митоксантирона и квеламина на клетки злокачественной меланомы, а на клетках лимфомы Беркита такой эффект от нагревания наблюдали только для адриамицина и митоксантирона [76].

Таблица 1

Влияние гипертермии на активность лекарственных препаратов

Группа препаратов	Название препарата	Взаимодействие с ГТ	Тип опухоли или опухолевых клеток	Литература
Алкилирующие агенты	Мелфалан	+	FSa-II, RIF-1, KHT	[40], [41], [42], [43]
	Циклофосфамид	+	FSa-II, BT4A, RIF-1, рак молочной железы (Р.М.Ж.) у мышей C3H, карцинома легких Люис (К.Л.Л.)	[44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]
	Циклофосфамид	–	P-388	[51]
	Ифосфамид	+	FSa-II	[52]
	Дакарбазин	+	B-16	[53]
	Цисплатин, Карбоплатин	+	FSa-II, BT4A, Р.М.Ж. у мышей C3H, К.Л.Л., SCC VII, R1-RMS, аденокарцинома легких H1299, рак мочевого пузыря T24, клетки рака яичника p53w, SCC7, V-79, клетки лейкоза, SW1573, OS732, MG63	[38], [50], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63]
	Оксалиплатин	+	FSa-II	[42]
Антиметаболиты	Кармустин (BCNU)	+	BT4A, FSa-II, RIF-1, KHT	[40], [45], [46], [50], [64]
	Метотрексат	+	Карцинома Уокера	[65]
	Фторурацил	+, +/-	V-79, FSa-II, меланома, клетки рака желудка, толстой и прямой кишки, взятых из операционного материала	[50], [66], [67]
	Фторурацил	–	Клетки лейкоза, рак прямой кишки, Fsa-II, CCRF-CEM	[2], [68-71]
	Гемцитабин	+, +/-	FSa-II, SCC7, V-79, HCC	[41], [62], [72]
Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты	Цитарабин	–	P-388	[51]
	Доксорубин	+	KNT, EMT6, C-180, рак прямой кишки T24, P-388, меланома, миеломные клетки	[37], [51], [59], [73], [74], [75], [76]
	Доксорубин	–	Р.М.Ж. у мышей, Fsa-II, Лимфома Беркита	[2], [49]
	Даунорубин	+	Меланома	[76]
	Блеомицин, Блеомицетин	+	KNT, EMT6, C-180, BT4A, FSa-II, Adeno-Ca 284, SCC, плоскоклеточный рак	[2], [50], [74], [77], [78], [79]
	Митомицин С	+	FSa-II; Р.М.Ж. у мышей C3H, Fsa-II	[2], [49], [50]
Препараты растительного и природного происхождения	Митоксантрон	+	Меланома, лимфома Беркита	[76]
	Квеламицин	+	Меланома	[76]
	Винкристин	+	P-388	[51]
	Паклитаксел	–, +/-	FSa-II, SCC7, V-79	[41], [62]
	Паклитаксел	+	FM3A, OS732, MG63	[38], [63]
	Доцатаксел	+	FSa-II	[41]
Таргетные препараты	Этпозид	+	LU65A	[38]
	Иринотекан	+	FSa-II	[41]
	Трабектедин	+	Клеточные линии человеческой саркомы	[80]
	Мапатумумаб	+	Клетки из метастазов колоректального рака в печени	[81]
	Цетуксимаб	+	Клетки рака поджелудочной железы	[82]
	Бевацизумаб	–	Карциноматоз брюшины у бестимусных крыс после имплантации клеток колоректального рака человека	[83]
Электрон-акцепторные соединения	Мизанидазол	+	Р.М.Ж. у мышей C3H	[43], [84]
	Ниморазол	+	Р.М.Ж. у мышей C3H	[48]
Блокатор кальциевых каналов	Верапамил	+	U937	[38]
Антивирусные, иммуномодулирующие агенты	Фуран	+	U937	[38]
	Интерферон	+	Культура клеток рака толстой кишки человека	[85]
Антиметастатический агент	Macrospelides	+	U937	[38]

Примечание: «+» – аддитивный или синергический эффект, «+/-» – слабо выраженный аддитивный эффект, «–» – взаимодействие отсутствует

Hahn G.M., обобщая данные о взаимодействии ГТ с различными лекарственными препаратами в условиях *in vitro*, разделил их на 4 группы [86]. К первой он отнес препараты, для которых характерно линейное увеличение цитотоксичности с повышением температуры. К ним относятся алкилирующие соединения, такие как тиофосфамид, нитрозомочевина, митомицин С, цисплатин. Во вторую группу он объединил препараты, у которых наблюдается не линейное, а пороговое увеличение цитотоксичности. В интервале температур 37–42 °С (43 °С) они обнаруживают незначительное

изменение цитотоксичности, выше 42–43 °С имеет место синергизм действия с ГТ. К ним относятся адриамицин, блеомицин и актиномицин D. В третью группу включены препараты, не цитотоксичные при температуре 37 °С, но становящиеся таковыми при высоких температурах (цистамин, амфотерицин В, лидокаин). К четвертой группе он отнес метотрексат, 5-фторурацил (5-ФУ), винкристин, винбластин, которые не изменяют свою цитотоксичность в диапазоне температур 37–45 °С. Iwagaki H. et al. также показали, что 5-ФУ не обладает синергизмом взаимодействия с ГТ. По их дан-

ным, действие 5-ФУ при нагревании до 37, 41 и 43 °C клеток RPMI 4788, выделенных из клеток рака толстой кишки человека, не усиливалось [69]. Однако по сведениям других авторов, ГТ усиливает действия метотрексата, 5-ФУ и винкристина на клетки лейкоза P388, рака желудочно-кишечного тракта человека, меланомы, на саркому Уокера и меланому B16 [51, 65, 67]. Влияние метотрексата на саркому Уокера существенно возрастало при нагревании опухоли до 43 °C через 30 мин после введения препарата [65]. В исследованиях Maehara Y. et al. цитотоксичность 5-ФУ под действием ГТ (42,6 °C, 15 мин) на клетки меланомы в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* значительно усиливалось [67]. При этом эффективность комбинированного воздействия 5-ФУ+ГТ повышалась при сочетании с дипиридамолом. Такие же результаты авторы наблюдали на клетках рака желудка, толстой и прямой кишки, взятых из операционного материала.

Во взаимодействии ГТ и лекарственных препаратов важную роль играет характер изменения метаболических процессов в клетках во время нагрева. При ГТ клеток карциномы Эрлиха до 40 °C включение адриамицина увеличивалось на 80 %, тогда как дальнейшее повышение температуры до 43 °C приводило к снижению накопления препарата, вплоть до контрольного уровня [87]. С точки зрения перехода к клинике особо интересными представляются исследования Bidwell III G. L. et al. [88], которые показали возможность направленной доставки терапевтических пептидов в глиобластому мышей с помощью сфокусированной гипертермии.

Вайнсон А.А. и соавт. в условиях *in vitro* на трансформированных клетках V-79 китайского хомячка и опухолевых клетках линии SCC7 мышей изучили взаимодействие ГТ с ионизирующим излучением и тремя ХП (цисплатин, гемзар и паклитаксел) [62]. Авторы установили по выживаемости клеток, что при совместном применении трех повреждающих факторов (ионизирующее излучение+ГТ+ХП) имеет место аддитивный эффект. При этом особенно выраженным терморадимодифицирующим эффектом обладал гемзар. Однако при комбинации ГТ только с ХП имело место слабоаддитивный эффект. Следует отметить, что во всех опытах ГТ применяли после облучения. В самостоятельном виде ГТ приводила к снижению выживаемости клеток V-79 не более чем на 10 %.

ГТ повышает токсичность блеомицина, циклогексемида, цисплатина, BCNU, винкристина и по отношению к нормальным клеткам и тканям, что приводит к снижению терапевтического выигрыша [37, 54, 55, 90]. Синергизм действия ГТ (42,3 °C, 30 минут) и цисплатина наблюдали как на клетках лейкоза, так и на клетках нормального костного мозга мышей [54]. В этих опытах, при использовании небольших доз ХП (0,75–1,0 мг/кг), последовательность применения его с ГТ для клеток обоих видов не играла большой роли, в то время как при высоких дозах ХП (1,25–1,50 г/кг) эффект был выше при введении цисплатина до нагревания. Синергизм действия имело место и при применении доксорубина на лимфоцитах периферической крови человека и миеломных клетках линии K562 [37]. По результатам исследования Wondergem J. et al., комбина-

ция цисплатина с ГТ (41,5 °C, 120 мин) одновременно с торможением роста фибросаркомы у крыс повышала повреждаемость почек (с КТУ, равным 2,5–3,0), достоверно снижала массу тела животных, вызывала диарею, азотемию, креатинимию [55].

Однако в ряде исследований установлено, что ГТ, наоборот, снижает токсичность некоторых препаратов. По данным Murty M. et al., гибель мышей при введении цисплатина в дозе 8 мг/кг составила 10 %, 12 мг/кг – 93 %. При применении ГТ через час после введения препарата токсичность его снижалась, и при дозе 12 мг/кг гибель животных составляла 60 % [91]. Применение диэтилтиокарбомида значительно снижало токсический эффект цисплатина. Гибель животных при дозе цисплатина в 12 мг/кг отсутствовала как при введении его самостоятельно, так и с ГТ. Elkon D. et al. через месяц после односторонней нефрэктомии мышам линии C3H на оставшуюся почку через 30 мин после внутрибрюшинного введения цисплатина в дозе 8 мг/кг проводили ультразвуковую ГТ (42,5 и 46,5 °C в течение 35 мин [92]. Наблюдения за животными в течение 6 мес показали, что летальность их после введения одного цисплатина составлял 28 %, а при сочетании его с ГТ – 6 %. На основании этих данных авторы делают вывод, что ГТ снижает токсичность цисплатина. На наш взгляд, снижение летальности животных после ГТ почки, возможно, связано с общим повышением температуры тела, соответственно усилением кровотока в органе и коже, приведшие к ускоренному выведению препарата.

Работ по изучению взаимодействия ГТ с таргетными препаратами немного. Song X. et al. на клетках, взятых из метастазов колоректального рака в печень, показали усиление действия мапатумумаба при ГТ [81]. Такой же эффект был получен с цетуксимабом на клетках рака поджелудочной железы [82]. Однако Verhulst J. у крыс с карциноматозом брюшины при применении бевацизумаба с ГТ получил отрицательные результаты [83]. Карциноматоз был вызван у бестимусных крыс имплантацией опухолевых клеток (HT29) колоректального рака человека в брюшную полость. По методике лечения животные были разделены на 2 основные группы: 1) с нормотермической перфузией, 37–38 °C, 45–60 мин, 2) гипертермической перфузией, 41,5–42,5 °C, 45–60 мин. Во всех группах химиоперфузию осуществляли с оксалиплатином. В зависимости от схемы применения бевацизумаба каждая группа была разделена на 3 подгруппы. В одной подгруппе обеих групп лечение проводили без бевацизумаба, во второй – с 1-кратным, в 3-ей – 7-кратным его введением до перфузии. Бевацизумаб вводили по 5 мг/кг внутрибрюшинно. Результаты показали, что концентрация оксалиплатина в крови после ГТ-перфузии, по сравнению с нормотермической, повышалась значительно, но в опухоли этого не наблюдали. Смертность животных в группе подвергшихся ГТ-перфузии, по сравнению с нормотермической, была значимо выше. По нашему мнению, отрицательный результат в этом исследовании, скорее всего, был связан с повышением температуры всего тела животных из-за их малых размеров. Это приводило к усилению общетоксического действия оксалиплатина и, возможно, бевацизумаба. Причиной смерти животных было также само повышение темпе-

ратуры. Об этом свидетельствуют результаты исследования того же автора, где одна ГТ-перфузия с 5 %-раствором глюкозы приводила к увеличению смертности животных. Следует также отметить, что бевацизумаб в группе с нормотермической перфузией также не привел к повышению выживаемости животных.

В ряде исследований было показано, что ГТ усиливает действие электроноакцепторных соединений, антиметастатического препарата *macrophelides*, блокатора кальциевых каналов верапамила и антивирусного препарата фурана (*furan*) [38, 43, 48, 84].

Интересным представляются исследования Murakami A. et al., которые изучали влияние ГТ на противоопухолевую эффективность интерферона [85]. Объектом исследования являлся рак толстой кишки человека, выращенный в культуре. Интерферон в этих опытах снижал выживаемость опухолевых клеток, и этот эффект зависел от концентрации препарата. При нагревании клеток до 42 °С с различными дозами интерферона (50, 100 и 500 мкг/мл) синергизм действия имел место только при концентрации препарата, равной 500 мкг/мл, но он исчезал при воздействии температурой 43 °С.

Гипертермия и липосомальная химиотерапия рака

Липосомы – полые частицы, стенка которых состоит из липидной мембраны и относится к семейству везикулярных структур, образуемых амфифильными молекулами. Главная цель использования липосом заключается в селективном накоплении лекарственных препаратов в патологических очагах (опухолях, воспаленных тканях). Захваченный препарат, инкапсулированный в везикулы, способен избирательно накапливаться в пораженном участке за счет пассивного или активного нацеливания. Существует 5 типов липосом, отличающихся составом и применением *in vivo*: простые липосомы, стерически стабилизированные липосомы, направленные липосомы (иммунолипосомы), катионные липосомы, липосомы, чувствительные к физическим и/или химическим агентам, таким как температура, свет и изменение уровня pH [93, 94]. Липосомы, имеющие термочувствительные мембраны (термолипосомы), впервые были синтезированы Yatvin M.B. et al. [95]. Однако в этих термолипосомах инициированный температурный выход препарата происходил при более высоких температурах – 43–45 °С. Позже были синтезированы термолипосомы с температурным фазовым переходом ниже 43 °С [96–100]. Усиление эффекта термолипосомальной химиотерапии при комбинации с ГТ связано с тем, что нагрев кроме инициации выхода лекарственных агентов из липосом, как уже отмечалось в первых разделах этого обзора, усиливает кровоток, повышает проницаемость капилляров, и, соответственно, увеличивает накопление липосом в опухоли [97, 8, 100–104]. В исследованиях Тазиной Е.В. с соавт. [101] установлено, что эффективность инкапсулирования доксорубицина в термочувствительные липосомы составляет 87–94 %, при этом диаметр везикул достигает 165±10 нм. Сравнительное изучение эффективности термолипосом авторы проводили на меланоме В16 в

условиях *in vitro* и *in vivo*. Наиболее показательным по эффективности лечения являлась выживаемость мышей. Пятьдесят процентов нелеченных животных прожили 16 сут, при введении свободного доксорубицина – 21 сут, термолипосомы с доксорубицином (без ГТ) – 21 сут, термолипосомы с доксорубицином и ГТ – 34 сут. Следует отметить, что при одной ГТ 50 % выживаемость мышей составила 23 сут, в комбинации со свободным доксорубицином – 25 сут. Авторы утверждают, что липосомальные лекарственные формы доксорубицина, цисплатина и аранозы позволяют преодолеть лекарственную устойчивость. По мнению Барышниковой М.А. и соавт., механизм действия липосомального препарата зависит от типа клеток, самого противоопухолевого препарата, заключенного в липосому [102]. Yarmolenko P.S. et al. на 5 клеточных линиях опухолей: 4T07 (рак молочной железы), HCT116 (рак толстой кишки человека), FaDu (плоскоклеточный рак человека), PC-3 (аденокарцинома рака предстательной железы человека), и SKOV-3 (рак яичника человека) показали высокую эффективность термолипосомального доксорубицина (Dox-LTSL) [103].

Начаты исследования по подбору режимов и схем ГТ при термолипосомальной химиотерапии. Li et al. в эксперименте на мышах с человеческой меланомой BLM показали, что при двухэтапном нагревании (41 и 42 °С) опухоли происходит максимальная концентрация термолипосомального доксорубицина и уменьшаются местный и общетоксический эффекты препарата [105]. Zimmermann K. et al. получили выраженную регрессию фибросаркомы кошек при 2-кратном нагревании опухоли при 41, 5 °С – 15 мин до и 60 мин после введения термолипосомального доксорубицина [106].

На наш взгляд, есть и другой путь применения ГТ при липосомальной химиотерапии – усиление нагреванием эффективности pH-чувствительных липосом. Применение pH-чувствительных липосом основано на том, что внеклеточное значение pH в опухолях ниже, чем в нормальных тканях и равно в среднем 7,0 по сравнению с pH 7,4 для нормальных тканей, а внутри опухолевых клеток оно еще ниже (менее 7,0). По данным Ponce A.M. et al. [96], Ropert C. [107], уровень pH в эндосомах составляет 5,5–6,0, в лизосомах – 5,0. Авторы считают, что данное явление способствует селективному выделению лекарств в опухоли или внутри опухолевых клеток из pH-чувствительных липосом. Как было описано в начале этого обзора, ГТ увеличивает pH-градиент между внеклеточным и внутриклеточным pH. Это обстоятельство позволяет предположить, что синтез одновременно термо- и pH-чувствительных липосом может являться перспективным направлением. В доступной литературе мы не встретили работ, касающихся исследований в этом направлении.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что термо- и pH-чувствительная липосомальная химиотерапия в комбинации с ГТ имеют большие перспективы в клинической онкологии, о чем свидетельствуют первые результаты их применения [98, 108]. Вместе с тем, необходимо решить и ряд практических вопросов: продление срока циркуляции липосом в организме, т.е. снижение захвата липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы, изучение новых побочных эффек-

тов, подбор режимов ГТ для опухолей различных локализаций и гистологического строения.

Термотолерантность и белки теплового шока

Еще одним важным фактором, оказывающим влияние на радио- и химиосенсибилизирующее, а также повреждающее действие ГТ на опухолевые и нормальные клетки и ткани, является развитие индуцированной нагреванием термотолерантности (ТТ). Она проявляется во всех клетках при предварительном тепловом воздействии. Максимум развития ТТ наблюдается в течение 1–2 сут после первого воздействия теплом и может соответствовать увеличению времени равноэффективного нагрева от 2 до 50 раз. Величина и динамика ТТ зависит от уровня первоначальной тепловой дозы, пролиферативной активности клеток и тканей [1, 2, 109]. ТТ хряща хвоста мышей сохраняется более 2 нед (до 30 сут), сперматогенного эпителия – в течение 1 сут, клеток опухоли Льюис – до 1 нед [1, 110]. Имеются сведения, что ТТ может ослаблять действие радиации [111, 112] или химиопрепаратов [71, 113]. Взаимодействие ТТ и химиосенсибилизирующего эффекта ГТ на опухоли зависит от уровня температуры. По данным Liu T. et al., на клетках рака желудка ТТ более выраженная была при нагревании до 46 °С, что привело к снижению эффекта термохимотерапии, и выживаемость клеток в этом случае была как при нагревании до 43 °С [71].

Причиной развития ТТ является экспрессия белков теплового шока (БТШ) с различными молекулярными массами, в основном 70 кДа [114, 115]. Максимального значения БТШ, как и ТТ, достигают через 2–4 ч после первого теплового воздействия, через 6–24 ч скорость синтеза уменьшается до исходного уровня.

Интересными представляются исследования Eng J. W.-L. et al., которые выявили, что уровень БТШ в крови у мышей при общей гипертермии (39,5 °С) зависит от условий температурного содержания их до нагревания [116]. У животных, находившихся в помещении с температурой 22 °С, уровень белков БТШ-70, БТШ-90, БТШ-110 был выше, чем у мышей, содержащихся при температуре 30 °С.

Гипертермия и противоопухолевый иммунитет

Повышение результатов противоопухолевой терапии при ГТ может быть связано и с другим биологическим эффектом – иммуномодулирующим действием. У лабораторных животных-опухоленосителей и у онкологических больных при умеренной ГТ выявлены уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺ за счет снижения уровня CD4⁺ и повышения CD8⁺, активация NK клеток, в случае нормального исходного их уровня, выработка цитокинов, а также развитие других процессов, приводящих к усилению индукции апоптоза [117–124].

Апоптотическая или некротическая гибель опухолевых клеток под действием ГТ может активизировать их аутофагию [119, 124, 125, 127]. Сотрудники департамента иммунологии Института рака в Buffalo на основе обзора литературы и собственных исследований установили, что усиление цитотоксичности NK наблюдается уже при 39,5 °С. Эти данные указывают на большой

потенциал тепло-индуцированного повышения активности NK в качестве посредника в противоопухолевой терапии [128, 129]. По мнению Lee C.-T. et al., гипоксия опухоли приводит к подавлению функции противоопухолевых иммунно-эффекторных клеток и уходу опухолевых клеток из-под иммунного надзора [129]. В то же время ГТ, усиливая кровоток, улучшает снабжение опухоли кислородом, что приводит к восстановлению функции иммунокомпетентных клеток. Более того, по мнению Toraya-Brown S. et al., ГТ может являться самостоятельным иммунотерапевтическим агентом [130, 131].

Иммуномодулирующее действие ГТ, в первую очередь, связано с экспрессией БТШ. При внутри- или подкожном введении БТШ индуцируются как адаптивный, так и врожденный иммунный ответ за счет антиген-презентирующих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки [132, 133]. Выделенные из опухоли БТШ содержат низкомолекулярные антигенные пептиды, которые возникают в результате мутаций в раковых клетках, поэтому они являются высокоспецифичными для каждого типа опухоли и индивидуальными для каждого пациента [134].

В 1995–1997 гг. в США и ФРГ проведены клинические исследования вакцины, основанной на шаперонах, и уже к 2011 г. было накоплено более 2 тыс. наблюдений для опухолей 8 видов. При этом первой аутологичной вакциной, основанной на БТШ и успешно внедренной в клиническую практику, была HSPPC-96 (Oncophage). При меланоме и колоректальном раке наблюдаемая иммунная реакция коррелировала с клиническим ответом [132]. В группе пациентов с метастатической меланомой, у которых имел место клинический эффект на проводимую вакцинацию, наблюдали и выраженный иммунный ответ. В случае колоректального рака пациенты имели лучший прогноз по общей выживаемости и времени без прогрессии опухоли, если у них развивался выраженный Т-клеточный ответ. Клинические исследования вакцины на основе аутологичных дендритных клеток у больных с меланомой кожи, проведенных Балдуевой И.А. и соавт., также показали обнадеживающие результаты [135].

Эти и другие данные послужили стимулом к разностороннему изучению роли БТШ в противоопухолевом лечении. По обзорным данным Сюсса D. R. et al., БТШ высоко экспрессируются при многих видах рака у человека и участвуют в пролиферации, дифференциации, метастазировании и узнавании опухолевых клеток иммунной системой [136]. Они являются биомаркерами канцерогенеза и сигнализируют о степени дифференциации и агрессивности некоторых видов рака. Кроме того, уровень циркулирующих БТШ и антител к ним может быть использован для диагностики рака и прогноза результатов противоопухолевого лечения. Например, по экспрессии ряда БТШ (БТШ-27, БТШ-70 и др.) можно судить о реакции рака молочной железы, остеосарком и лейкозов на химиотерапию. Таким образом, БТШ, по мнению автора, играют двойную роль в организме: с одной стороны – внутриклеточную цитозащитную – антиапоптотическую, с другой – внеклеточную – иммуногенную. Все это позволило определить 2 направления в противораковой терапии. К одному

из них относится фармакологическая модификация экспрессии БТШ и их активности в качестве молекулярных шаперонов, к другому – применение БТШ в противораковых вакцинах на основании их способности действовать в качестве иммунологических адъювантов. По нашему и мнению ряда других исследователей, в этой концепции противоопухолевой терапии ГТ может стать третьим направлением, а именно, использовать ее в качестве физического модификатора экспрессии БТШ. Это связано с тем, что при нагреве опухоли до температуры 40–43 °С и выше БТШ и их производные в большом количестве поступают во внеклеточное пространство и активируют естественные иммунные реакции [117, 118, 130, 131, 136–140]. Таким образом, изготовление противоопухолевой вакцины на основе аутологических дендритных клеток может являться важным направлением гипертермической онкологии и иммунологии [141, 142].

Гипертермия и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток

Несмотря на применение ХП нового поколения, результаты химиотерапии не могут быть признаны удовлетворительными. В большинстве случаев это связано с исходной или приобретенной резистентностью опухолевых клеток к лекарственным препаратам. Еще в 1990 г. Young R. V. привел статистические данные Американского противоракового общества, где было отмечено, что у вновь зарегистрированных онкологических больных в 1988 г. в 50 % случаев обнаружена исходная резистентность к ХП, в 49 % – устойчивость к ним проявилась в процессе лечения [143].

В клетках с фенотипом МЛУ, как правило, развивается перекрестная (кросс-) резистентность, т.е. воздействие на опухоли одним ХП приводит к развитию устойчивости к целому классу цитостатиков, не связанных между собой ни структурно, ни по механизму действия, ни по происхождению. Основными причинами развития МЛУ являются: 1) изменение транспорта препарата через плазматическую мембрану, что приводит к уменьшению аккумуляции цитостатика в клетке; 2) повышенная активность детоксицирующих систем глутатиона и металлотионеина; 3) повышенная репарация ДНК; 4) нарушение уровня экспрессии тимидилатсинтетазных ферментов; 5) нарушение уровня экспрессии онкогенов (Р-гп, MRP, LPR и др.); 6) повреждение систем сигнальной трансдукции, в том числе отмена генетически программируемой гибели клеток – апоптоза [38, 144–146]. Одним из важнейших и наиболее исследованных механизмов МЛУ является активность транспортных белков семейства ABC (ABC-транспортёры) [147–149]. По данным авторов, ABC-транспортёры, выводящие токсические соединения из клеток, и гены, кодирующие ABC-транспортёры, содержатся во всех живых клетках. Показано, что при эволюции МЛУ в популяции резистентных клеток быстрее появляются варианты, в которых активирован дополнительный механизм МЛУ, то есть клетки с многофакторной МЛУ.

Повышение лекарственной устойчивости опухолей может сопутствовать некоторым этапам эволюции новообразования: приобретению инвазивных свойств

и эпителиально-мезенхимальному переходу и/или накоплению в популяции стволовых клеток. Так, для опухолей молочной железы человека показано, что именно в инвазивных клеточных линиях (в отличие от неинвазивных или иммортализованных) под влиянием ХП повышалась экспрессия сразу нескольких ABC-транспортёров. Таким образом, МЛУ тесно связана с фракцией клеток, обеспечивающих поддержание роста опухоли, – стволовыми клетками. Появляются данные, свидетельствующие о том, что ABC-транспортёры не только исполняют защитные функции в стволовых клетках опухоли, но и могут поддерживать фенотип стволовых клеток. В развитии МЛУ опухолей немаловажную роль играют и другие факторы. Один из них связан с нестабильностью генотипа клеток. В новообразованиях с более злокачественным фенотипом накапливается больше генетических изменений, чем в менее анаплазированных.

Опухолевые клетки крайне гетерогенны и имеют значительно более эффективную биохимическую защитную систему по сравнению с нормальными клетками. Они обладают быстрым фенотипическим дрейфом, что позволяет им быстро адаптироваться к изменяющимся условиям [150]. Поэтому еще в начале 1990 гг. некоторые исследователи высказывали мнение, что в процессе лечения многие цитостатики, из-за высокой мутагенности, могут индуцировать появление более злокачественных типов опухолевых клеток или вторичных опухолей [151].

Исследование возможных путей преодоления химиорезистентности опухолей ведется по многим направлениям. Одним из них является изучение роли ГТ в этом процессе. Данные литературы свидетельствуют о том, что ГТ оказывает существенное влияние на преодоление химиорезистентности опухоли, связанной как с МЛУ, так и особенностями клеточно-тканевых взаимоотношений. В основе этого лежат влияние ГТ на трансмембранный перенос, метаболизм, функционирование ряда белков, ответственных за развитие МЛУ, и другие аспекты жизнедеятельности опухолевых клеток, способствующие преодолению лекарственной устойчивости опухолевых клеток [39, 138, 146, 152–154]. По данным Hettinga J.V.E. et al., при ГТ происходит повышенное накопление цисплатина в цисплатин-резистентных клетках, по сравнению с цисплатин-чувствительными клетками [155].

Установлено, что по сравнению с химиочувствительными клетками, рН раковых клеток с фенотипом МЛУ сдвинут в щелочную сторону, что уменьшает поступление и аккумуляцию ХП [156, 157]. В то же время, по данным Simon S.M., Schindler M., большинство ХП являются слабыми основаниями с рН в пределах 7,4–8,2 и поэтому, проникая в опухолевые клетки, они первоначально локализуются в более закисленных участках клетки – аппарате Гольджи, лизосомах, т.е. там, где ГТ может действовать более эффективно [158]. Кроме того, если учитывать, что ГТ приводит к закислению клеток опухоли, поступление ХП во время нагревания должно повышаться в клетках с таким видом резистентности.

Гипертермия и раковые стволовые клетки

Раковые стволовые клетки (РСК) обладают более низкой радио- и химиочувствительностью, чем нестволовые, и потенциально являются источником рецидивов и метастазов. При местнораспространенных злокачественных новообразованиях, в связи с большей массой опухоли, приводящей к отеку и нарушению микроциркуляции, в ней образуются обширные гипоксические и аноксические зоны. В этих участках происходит недифференцировка нестволовых опухолевых клеток в стволовые, что приводит к увеличению концентрации РСК в новообразовании и соответственно к ухудшению прогноза заболевания [159–163]. Исследования влияния ГТ на РСК начаты только в последние годы. Полученные данные показывают, что ГТ значительно повышает чувствительность РСК к радиации или химиотерапевтическим агентам [126, 164–167].

Гипертермия и магнитные наночастицы

В экспериментальной онкологии активно разрабатывается методика ГТ с использованием магнитных наночастиц [168–176]. Суть методики заключается в насыщении опухоли наночастицами из магнитного материала и воздействии на нее извне электромагнитным излучением с частотой 100–800 кГц. Излучение в этом диапазоне частот практически не поглощается тканями организма, но интенсивно взаимодействует с ферро- и суперпарамагнетиками, которые преобразуют энергию магнитного поля в тепловую, что позволяет нагреть опухоль строго локально. Медиаторами могут быть биосовместимые наночастицы из углерода, оксида кремния, а также из различных металлов (золото, серебро, платина) и сплавов, способных проникать внутрь клеток и/или локализоваться в межклеточном пространстве.

Недостатками метода являются трудность доставки частиц в опухоль и контроль равномерности их распределения, а также определение уровня создаваемой температуры. Преодоление этих недостатков возможно двумя путями. Первый путь – использование наночастиц с низкими значениями температуры Кюри. В таких случаях по достижении заданного значения температуры (41–43 °С) автоматически прекращается преобразование электромагнитной энергии в тепловую. Второй путь – адресная доставка в опухоль наночастиц с помощью антител или РСК.

Гипертермия и метастазирование опухолей

Нарушение кровотока и проницаемости стенок сосудов опухолей после ГТ у онкологов вызывает серьезные опасения – усиление выхода опухолевых клеток в кровотоки и, соответственно, повышение частоты и интенсивности метастазирования (МТС). В некоторых экспериментах, на саркомах Иошида и Уокера у крыс, меланоме В16 у мышей, действительно это было отмечено [177–180]. Однако сами авторы работ [177, 179] это связывали с тем, что нагрев проводился в водяной бане при температуре не менее 42 °С, что приводило к перегреву всего тела животных из-за их малых размеров. Последствием этого было повреждение лимфоидной ткани, приведшее к подавлению противоопухолевого клеточного иммунитета. В экспериментах, где

была использована умеренная ГТ, повышения частоты МТС опухолей не было отмечено, более того, в некоторых опытах она даже снижалась [181–185]. В частности, Dewhurst M.W. et al. [184], McChesney-Gillette et al. [185] в рандомизированных клинических исследованиях на собаках со злокачественными меланомами и саркомами не нашли различий в частоте МТС опухолей после ТЛТ и ЛТ.

В рандомизированных и нерандомизированных клинических исследованиях на больных также не было отмечено повышения МТС после применения ГТ с лучевой или химиотерапией, а в ряде случаев она даже снижалась [186–189]. Kang M. не наблюдал повышения МТС даже при ГТ в виде регионарных метастазов рака назофарингеальной области (N_2-N_3). Частота их развития после химиолучевой терапии составила 44 %, термохимиолучевой терапии – 37 % ($p = 0,397$). Некоторые исследователи это объясняли их высоким повреждающим воздействием на потенциально метастазирующие опухолевые клетки. На это указывают результаты многоцентрового (5 центров) рандомизированного исследования в клинике по ТЛТ больных немелкоклеточным раком легких [191]. Хотя авторы и получили значимое повышение 1-годовалого локального контроля при ТЛТ, по сравнению с ЛТ, но наблюдали повышение частоты развития отдаленных МТС в группе с ГТ. После ТЛТ отдаленные МТС развились из 40 больных у 10 (25 %), в контроле – из 40 у 2 (5 %), $p = 0,02$. Это мы объясняем низким уровнем температуры в опухолях, которая в различных центрах отличалась значительно и в среднем колебалась от 38,1 °С до 42 °С. По нашему мнению, низкие температурные режимы были недостаточны для радиосенсибилизации опухолевых клеток, но достаточны для стимуляции их роста и развитию отдаленных МТС. Можно также согласиться с распространенным в настоящее время мнением, что МТС развиваются не от любых опухолевых клеток, а только от стволовых. При этом для развития МТС недостаточно одного попадания клеток опухоли в кровеносное русло. Для этого в органе-реципиенте должны происходить сложные подготовительные процессы – метастатическая колонизация и формирование ниши, то есть образование специализированного микроокружения, которое поддерживает постоянство РСК и активно регулирует их функции и пролиферацию [192, 193].

Заключение

ГТ значительно влияет на различные стороны жизнедеятельности опухолевых и нормальных клеток и тканей, а также обладает мощным радио- и химиосенсибилизирующим действием. Невысокое значение фактора терапевтического выигрыша, полученное в некоторых экспериментах, связано с более низким уровнем температуры в опухоли по сравнению с кожей. Это связано с тем, что нагрев животных проводился в водяной бане, где ориентиром уровня нагрева служила температура воды, а не тканей новообразования. В этом случае за счет градиента температура в опухоли была намного ниже, чем на коже. При гипертермическом воздействии происходит повышенная экспрессия БТШ, которая может влиять на развитие термотолерантности нагреваемых тканей, с одной стороны, и по-

вышение противоопухолевого иммунитета – с другой. Исследования показали перспективность применения ГТ в комбинации с термолипосомальной химиотерапией и pH-чувствительными липосомами, а также магнитными наночастицами для лечения радио- и химиорезистентных опухолей. В экспериментальных и клинических исследованиях не установлено повышение частоты метастазирования опухолевых клеток под влиянием умеренной ГТ.

Резюмируя анализ биологического действия ГТ на злокачественные опухоли, можно согласиться с мнениями Sakurai H. [194] и Issels R. et al. [195], которые утверждают, что радиочастотную ГТ можно отнести к таргетной (мишенной) терапии. Это связано с тем, что уровень температуры в новообразовании при этом виде ГТ, по сравнению с окружающей нормальной тканью, на 1–3 °C выше, в следствие чего все биологические процессы, приводящие к терапевтическому эффекту, происходят именно в опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курпешев О.К., Лебедева Т.В., Светицкий П.В. и соавт. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. – Ростов-на-Дону: Издательство «НОК». 2005. 164 с.
2. Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical reviews in oncology // Hematology. 2002. Vol. 43. P. 33–56.
3. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск. 2007. 219 с.
4. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus // Int. J. Hyperthermia. 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.
5. Datta N. R., Grobholz R., Puric E. et al. Enhanced tumour regression in a patient of liposarcoma treated with radiotherapy and hyperthermia: Hint for dynamic immunomodulation by hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. 2015. Vol. 31. № 5. P. 574–577. doi: 10.3109/02656736.2015.1033482.
6. Wust P. Thermotherapy in Oncology. 1st edition. – Bremen: UNI-MED. 2016. 95 pp.
7. Barlev N.A. Hot and toxic: Hyperthermia and anti-mitotic drugs in cancer therapy // Cell Cycle. 2013. Vol. 12. № 16. P. 2533–2539.
8. Mehtala J. G., Torregrosa-Allen S., Elzey B. D. et al. Synergistic effects of cisplatin chemotherapy and gold nanorod-mediated hyperthermia on ovarian cancer cells and tumors // Nanomedicine (London). 2014. Vol. 9. № 13. P. 1939–1955. doi:10.2217/nnm.13.209.
9. Oei A.L., Vriend L.E.M., Crezee J. et al. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all // Radiat. Oncol. 2015. Vol. 10. P. 165–178. doi: 10.1186/s13014-015-0462-0
10. Zhu S., Wang J., Xie B. et al. Culture at a higher temperature mildly inhibits cancer cell growth but enhances chemotherapeutic effects by inhibiting cell-cell collaboration // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 10. e0137042. doi:10.1371/journal.
11. Griffin R. J., R. Dings P.M., Jamshidi-Parsian A., Song C. W. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: Role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors // Int. J. Hyperthermia. 2010. Vol. 26. № 3. P. 256–263. http://dx.doi.org/10.3109/02656730903453546
12. Song C.W. Relationship between the thermal damage in tissues and the physiological and environmental factor // Hyperthermic oncology 1986 in Japan. Mag. Bros. Inc. 1987. P. 21–26.
13. Waterman F.M., Neringer R.E., Moylan D.J., Leeper D.B. Response of human blood flow to local hyperthermia // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987. Vol. 13. P. 75–82.
14. Song C.W., Griffin R., Shakil A. et al. Tumor PO₂ increased by mild temperature hyperthermia // Hyperthermic Oncol. Roma. 1996. Vol. II. P. 783–785.
15. Song C. W., Shakil A., Osborn J. L., Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures // Int. J. Hyperthermia. 2009. Vol. 25. № 2. P. 91–95.
16. Song C.W., Griffin R., Park H.J. Influence of tumor pH on therapeutic response // In: Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance. Ed. B.A. Teicher. – Humana Press. 2006. P. 21–42.
17. Wike-Hooley J.L., van den Berg A.P., van der Zee J., Reinhold H.S. Human tumour pH and its variation // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1985. Vol. 21. P. 785–791.
18. Van den Berg A., Wike-Hooley J.L., Broekmayer-Reurink M.P. et al. The relationship between the unmodified initial tissue pH of human tumours and the response to combined radiotherapy and local hyperthermia treatment // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989. Vol. 25. P. 73–78.
19. Cook J.A., Fox M.H. Effects of acute pH 6.6 and 42.0 °C heating on the intracellular pH of chinese hamster ovary cells // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 496–502.
20. Cook J.A., Fox M.H. Effects of chronic pH 6.6 on growth, intracellular pH, and response to 42.0 °C hyperthermia of chinese hamster ovary cells // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 2417–2420.
21. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. – М.: Изд-во «Высшая школа». 2004. 549 с.
22. Herman T.S., Teicher B.A., Holden S.A., Collins L.S. Interaction of hyperthermia and radiation in murine cells: hypoxia and acidosis *in vitro*, tumor subpopulations *in vivo* // Cancer Res. 1989. Vol. 49. P. 3338–3343.
23. Robinson J.E., Wisenberg M.J., McCready W.A. Radiation and hyperthermal response of normal tissue *in situ* // Radiology. 1974. Vol. 113. № 1. P. 195–198.
24. Stewart F.A., Denekamp J. The therapeutic advantage of combined heat and x-rays on a mouse fibrocarcinoma // Brit. J. Radiol. 1978. Vol. 51. № 604. P. 307–316.
25. Dewey W.C. The search for critical targets damaged by heat // Radiat. Res. 1989. Vol. 20. P. 191–204.
26. Crile G.J. Heat as an adjunct to the treatment of cancer // Cleveland Clin. 1961. № 28. P. 75–89.
27. Overgaard K., Overgaard J. Radiation sensitizing effect of heat // Acta Radiol. 1974. Vol. 13. № 6. P. 501–511.
28. Hume S.P., Field S.B. Hyperthermic sensitization of mouse intestine to damage by X-rays: the effect of sequence and temporal separation of the two treatments // Brit. J. Radiol. 1978. Vol. 51. № 604. P. 302–307.
29. Myers R., Field R.B. The response of the rat tail on to combined heat and X-rays // Brit. J. Radiol. 1977. Vol. 52. P. 581–586.
30. Hill S.A., Denekamp J. The response of six mouse tumours to combined heat and x-rays; implications for therapy // Brit. J. Radiol. 1979. Vol. 52. P. 209–218.
31. Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue *in vivo* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981. Vol. 6. № 11. P. 1507–1517.
32. Overgaard J. Fractionated radiation and hyperthermia: experimental and clinical studies // Cancer. 1981. Vol. 48. № 5. P. 1116–1123.
33. Jansen W., Scuren E., Breur K. Thermal enhancement of the radiation response of the skin and mammary carcinoma in mice // In: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Ed. by Streffer C. et al. – Baltimore, Munich. 1978. P. 255–256.
34. Stewart F.A., Denekamp J. Loss of therapeutic advantage for combined heat and x-rays with fractionation // In: Natl. Cancer Inst. Monogr. – Washington. 1982. № 61. P. 291–293.
35. Horsman M. R. Therapeutic potential of using the vascular disrupting agent OXi4503 to enhance mild temperature thermoradiation // Int. J. Hyperthermia. 2015. Vol. 31. № 5. P. 453–459. doi:10.3109/02656736.2015.1024289.
36. Brown S. L., Li X.L., Pai H.H. et al. Observations of thermal gradients in perfused tissues during water bath heating // Int. J. Hyperthermia. 1992. Vol. 8. № 2. P. 275–287.
37. Blasiak J., Widera K., Pertyński T. Hyperthermia can differentially modulate the repair of doxorubicin-damaged DNA in normal and cancer cells // Acta Biochimica Polonica. 2003. Vol. 50. № 1. P. 191–195.
38. Ahmed K., Zaidi S. F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis // J. Pak. Med. Assoc. 2013. Vol. 63. № 4. P. 504–508.
39. Tang Y., McGoron A. J. Increasing the rate of heating: A potential therapeutic approach for achieving synergistic tumour killing in combined hyperthermia and chemotherapy // Int. J. Hyperthermia. 2013. Vol. 29. № 2. P. 145–155. doi: 10.3109/02656736.2012.760757
40. Honess D.J., Bleehe N.M. Thermochemotherapy with cis-platinum, CCNU, BCNU chlorambucil and melphalan only // Brit. J.

- Radiol. 1985. Vol. 58. P. 63–72.
41. Mohamed F., Marchettini P., Stuart O.A. et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia // *Ann. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. № 4. P. 463–468.
 42. Mohamed F., Stuart O.A., Glehen O. et al. Optimizing the factors which modify thermal enhancement of melphalan in a spontaneous murine tumor // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 58. № 6. P. 719–724.
 43. Urano M., Wong K.-H., Reynolds R., Begley J. The advantageous use of hypoxic tumor cells in cancer therapy: Identical chemosensitization by metronidazole and misonidazole at moderately elevated temperatures // *Int. J. Hyperthermia.* 1995. Vol. 11. P. 379–388.
 44. Hazen G., Ben-Hur E., Yerushalmi A. Synergism between hyperthermia and cyclophosphamide *in vivo*: the effect of dose fractionation // *Eur. J. Cancer.* 1981. Vol. 17. P. 681–684.
 45. Honess D.J., Bleehen N.M. Sensitivity of normal mouse marrow and RIF-1 tumor to hyperthermia combined with cyclophosphamide pr BCNU: A lack of therapeutic gain // *Brit. J. Cancer.* 1982. Vol. 46. P. 236–248.
 46. Dahl O., Mella O. Effects of timing and sequence of hyperthermia and cyclophosphamide on a neurogenic rat tumor *in vivo* // *Cancer. (Philad.).* 1983. Vol. 52. P. 983–987.
 47. Urano M., Kim M.S., Kenton L.A., Li M.L. Effect of thermochemotherapy (combined cyclophosphamide and hyperthermia) given at various temperatures with or without glucose administration on a murine fibrocarcoma // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. P. 4162–4166.
 48. Zachariae C., Overgaard J. Interactions of radiation, cyclophosphamide and nimorazole in a C3H mammary carcinoma *in vivo* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol. 12. № 8. P. 1445–1448.
 49. Monge O.R., Rofstad E.K., Kaalhus O. Thermochemotherapy *in vivo* of a C3H mouse mammary carcinoma: Single fraction heat and drug treatment // *Eur. J. Cancer.* 1965. Vol. 24. № 10. P. 1661–1669.
 50. Matsushita S., Reynolds R., Urano M. Synergism between alkylating agent and cis-platin with moderate local hyperthermia: the effect of multidrug chemotherapy in an animal system // *Int. J. Hyperthermia.* 1993. Vol. 9. № 2. P. 285–296.
 51. Adwankar M.K., Chitavi M.P. Effect of hyperthermia alone and in combination with anticancer drugs on the viability of P388 leucemic cells // *Tumori.* 1984. Vol. 70. № 3. P. 231–234.
 52. Kuroda M., Urano M., Reynolds R. Thermal enhancement of the effect of ifosfamide against a spontaneous murine fibrosarcoma, FSa-II // *Int. J. Hyperthermia.* 1997. Vol. 13. № 1. P. 125–131.
 53. Werthmoller N., Frey B., Wunderlich R. et al. Modulation of radiochemoimmunotherapy-induced B16 melanoma cell death by the pan-caspase inhibitor ZVAD-fmk induces antitumor immunity in a HMG B1-, nucleotide- and T-cell-dependent manner // *Cell Death Dis.* 2015. Vol. 14. № 6. E1761. doi: 10.1038/cddis.2015.129.
 54. Alberts D.S., Peng Y.-M., Chen H.-S. et al. Therapeutic synergism of hyperthermia – cis-platinum in a mouse tumor model // *Int. Natl. Cancer Inst.* 1980. Vol. 65. P. 231–239.
 55. Wondergem J., Bulger R. E., Strebel F. R. et al. Effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) combined with whole body hyperthermia on renal injury // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. P. 440–446.
 56. Lindegaard J., Radacic M., Khalil A.A. et al. Cisplatin and hyperthermia treatment of a C3H mammary carcinoma *in vivo* // *Acta Oncologica* 1992. Vol. 31. P. 347–351.
 57. Van Bree C., Rietbroek R., Schopman E.M. et al. Local hyperthermia enhances the effect of cis-diamminedichloro-platinum (II) on non-irradiated and preirradiated rat solid tumors // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 36. P. 135–140.
 58. Chen X., Ma S., Mou H., Feng J. Synergistic effects of hyperthermia and cisplatin on human lung adenocarcinoma cell line H1299 // *Chinese-German J. Oncol.* 2007. Vol. 6. № 1. P. 5–8.
 59. Itoh Y., Yamada Y., Kazaoka Y. et al. Combination of chemotherapy and mild hyperthermia enhances the anti-tumor effects of cisplatin and adriamycin in human bladder cancer T24 cells *in vitro* // *Exper. Ther. Med.* 2010. Vol. 1. № 2. P. 319–323. doi:10.3892/etm.00000049.
 60. Muller M., Chère M., Dupré P.-F. et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with platinum salt on ovarian cancer cells: results of an *in vitro* study // *Eur. Surg. Res.* 2011. Vol. 46. № 3. P. 139–147. doi: 10.1159/000324395.
 61. Muenyi C. S., Pinhas A. R., Fan T. W. et al. Sodium arsenite ± hyperthermia sensitizes p53-expressing human ovarian cancer cells to cisplatin by modulating platinum-dna damage responses // *Toxicol. Sci.* 2012. Vol. 127. № 1. P. 139–149. doi:10.1093/toxsci/kfs085 PMCID: PMC3327868.
 62. Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Ткачев С.И. Радиотермомодифицирующий эффект препаратов платины, гемзара и таксанов для опухолевых клеток *in vitro* // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 2. С. 25–29.
 63. Huang T., Gong W., Li X. et al. Enhancement of osteosarcoma cell sensitivity to cisplatin using paclitaxel in the presence of hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. № 3. P. 248–255.
 64. Urano M., Majima H., Kahn J. Cytotoxic effect of 1, 3 bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis and tumor response // *Int. J. Hyperthermia.* 1991. Vol. 7. P. 499–510.
 65. Kosmidis P.A., Uzunoglu N., Elemenoglu J., Koffaidis S. Combination of hyperthermia and methotrexate in the treatment of transplanted Walker sarcoma // *Chemotherapie.* 1988. Vol. 7. P. 184–188.
 66. Kido Y., Kuwano H., Maehara Y. et al. Increased cytotoxicity of low-dose, long-duration exposure to 5-fluorouracil of V-79 cells with hyperthermia // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991. Vol. 28. P. 251–254.
 67. Maehara Y., Sacagushi Y., Takahashi I. et al. 5-fluorouracil is enhanced both *in vitro* and *in vivo* by concomitant treatment with hyperthermia and dipiridamol // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992. Vol. 29. P. 257–260.
 68. Mini E., Dombrowski J., Moroson B.A., Bertino J.R. Cytotoxic effects of hyperthermia, 5-fluorouracil and their combination on a human leukemia T-lymphoblast cell line, CCRF-CEM // *Eur. J. Cancer Oncol.* 1986. Vol. 22. P. 927–934.
 69. Iwagaki H., Fuchimoto S., Shiiki Sh. et al. A mechanism for potentiation of the cytotoxic effects of antimetabolites drugs (FT-207, 5Fu) by hyperthermia // *Res. Commun. Chem. Patol. Pharmacol.* 1988. Vol. 62. № 2. P. 353–360.
 70. Urano M., Kahn J., Reynolds R. The effect of 5-fluorouracil at elevated temperatures on a spontaneous mouse tumour: Arrhenius analysis and tumour response // *Int. J. Radiat. Biol.* 1991. Vol. 59. P. 239–249.
 71. Liu T., Ye Y.-W., Zhu A.-L. et al. Hyperthermia combined with 5-fluorouracil promoted apoptosis and enhanced thermotolerance in human gastric cancer cell line SGC-7901 // *Onco Targets Ther.* 2015. Vol. 8. P. 1265–1270. doi: 10.2147/OTT.S78514.
 72. Raoof M., Zhu C., Cisneros B.T. et al. Hyperthermia inhibits recombination repair of gemcitabine-stalled replication forks // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol. 106. № 8. P. 1–10. dju183 doi: 10.1093/jnci/dju183.
 73. Overgaard J. Combined adriamycin and hyperthermia treatment of a murin mammary carcinoma *in vivo* // *Radiat. Res.* 1976. Vol. 36. P. 3077–3081.
 74. Marmor J.B., Kozak D., Hahn G.M. Effect of systemically administered bleomycin or adriamycin with local on primary tumor or lung metastases // *Cancer Treat. Reports.* 1979. Vol. 63. P. 1279–1290.
 75. Yoshida M., Kato T., Murato T. et al. Antitumor effectiveness of adriamycin combined with hyperthermia (*in vivo* examination) // *Hyperthermic Oncology 1986 in Japan. Mag. Broc. Inc.* 1987. P. 169–170.
 76. Ohnishi T., Ohnuma T., Beranek J.T. et al. Combined cytotoxicity effect of hyperthermia and antitumor antibiotics on human tumor cells // *J. Natl. Cancer Inst.* 1985. Vol. 74. № 2. P. 275–281.
 77. Szczepanski L.V., Trott K.P. The combined effect of bleomycin and hyperthermia on the adenocarcinoma 284 of the C3H mouse // *Eur. J. Cancer.* 1981. Vol. 17. P. 997–1000.
 78. Dahl O., Mella O. Enhanced effect of combined hyperthermia and chemotherapy (bleomycin, BCNU) in a neurogenic rat tumour (BT4A) *in vivo* // *Anticancer Res.* 1982. Vol. 2. P. 359–364.
 79. Hassanzadeh M., Charman L.V. Thermal enhancement of bleomycin-induced growth delay in a squamous carcinoma of CBA/Ht mice // *Eur. J. Cancer.* 1982. Vol. 18. P. 795–707.
 80. Harnicek D., Kampmann E., Lauber K. et al. Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 139. № 2. P. 467–479. doi: 10.1002/ijc.30070.
 81. Song X., Kim S.-Y., Zhou Z. et al. Hyperthermia enhances mapatumab-induced apoptotic death through ubiquitin-mediated degradation of cellular FLIP(long) in human colon cancer cells // *Cell Death Dis.* 2013. Vol. 4. № 4. e577. doi: 10.1038/cddis.2013.104
 82. Miyamoto R., Oda T., Hashimoto S. et al. Cetuximab delivery and antitumor effects are enhanced by mild hyperthermia in a xenograft mouse model of pancreatic cancer // *Cancer Sci.* 2016. Vol.

107. № 4. P. 514–520.
83. Verhulst J. Effects of bevacizumab and hyperthermia in a rodent model of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) // *Int. J. Hyperthermia*. 2013. Vol. 29. № 1. P. 62–70. doi:10.3109/02656736.2012.753738.
84. Ohizumi Y., Murayama C., Maezawa H., Mori T. The effect of hypoxic radiosensitizer after mild hyperthermia in C3H mammary carcinoma // *Tokai J. Exper. Clin. Med.* 1984. Vol. 9. № 4. P. 331–337.
85. Murakami A., Koga S., Maeta M. et al. Assessment of combined effects of interferon with hyperthermia on a human colon cancer cell line // *In: Hyperthermic Oncology 1986 in Japan*. 1987. P. 219–220.
86. Hahn G.M. *Hyperthermia and Cancer*. – N. Y.: Plenum Press. 1982. 256 pp.
87. Nagaoka S., Kawasaki S., Karino J. et al. *In vitro* effects of hyperthermia on the cellular uptake of adriamycin // *J. Radiat. Res.* 1987. Vol. 28. P. 262–267.
88. Bidwell III G. L., Perkins E., Hughes J. et al. Thermally targeted delivery of a c-myc inhibitory polypeptide inhibits tumor progression and extends survival in a rat glioma model // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–12. e55104.
89. Bleehe N.M. *Heat and drugs: current status of thermochemotherapy* // *In: Biology Basis Radiotherapy*. – Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Sci Publ. B.V. 1983. P. 321–332.
90. Zarkris E.L., Dewhirst M.W., Riviere J.E. et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraperitoneal cis-platin with regional hyperthermia // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. P. 1613–1620.
91. Murthy M.S., Rao L.N., Khandekar J.D., Scanlon E.F. Enhanced therapeutic efficacy of cisplatin by combination with diethyldithiocarbamate and hyperthermia in a mouse model // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47. P. 774–779.
92. Elkon D., Lacher D.A., Rinehart L. et al. Effect of ultrasound-induced hyperthermia and cis-diamminedichloride platinum I on murine renal function // *Cancer (Philad.)*. 1982. Vol. 49. P. 25–29.
93. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов // *Вестник РАМН*. 2012. № 3. С. 23–31.
94. Kneidl B., Peller M., Winter G. et al. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 4387–4398.
95. Yatvin M.B., Weinstein J.N., Dennis W.H., Blumenthal R. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia // *Science*. 1978. Vol. 202. P. 1290–1293.
96. Ponce A.M., Vujaskovic Z., Yuan F. et al. Hyperthermia mediated liposomal drug delivery // *Int. J. Hyperthermia*. 2006. Vol. 22. № 3. P. 205–213.
97. Koning G. A., Eggermont A. M. M., Lindner L. H. et al. hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors // *Pharm. Res.* 2010. Vol. 27. № 8. P. 1750–1754.
98. Landon C. D., Park J.-Y., Needham D., Dewhirst M.W. Nanoscale drug delivery and hyperthermia: the materials design and preclinical and clinical testing of low temperature-sensitive liposomes used in combination with mild hyperthermia in the treatment of local cancer // *Open Nanomedicine J.* 2011. Vol. 3. P. 38–64.
99. López-Noriega A., Hastings C.L., Ozbakir B. et al. Hyperthermia-induced drug delivery from thermosensitive liposomes encapsulated in an injectable hydrogel for local chemotherapy // *Adv. Healthcare. Mater.* 2014. Vol. 6. P. 854–859. doi: 10.1002/adhm.201300649.
100. Lokerse W.J.M., Kneepkens E.C.M., ten Hagen T.L.M. et al. In depth study on thermosensitive liposomes: Optimizing formulations for tumor specific therapy and *in vitro* to *in vivo* relations // *Biomaterials*. 2016. Vol. 82. P. 138–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.12.023>.
101. Тазина Е.В., Мещерикова В.В., Игнатьева Е.В. и соавт. Биофармацевтические исследования термочувствительной липосомальной лекарственной формы доксорубина // *Росс. биотер. журнал*. 2009. Т. 8. № 1. С. 40–47.
102. Барышникова М. А., Барышников А.Ю., Афанасьева Д.А. Молекулярные механизмы преодоления множественной лекарственной устойчивости липосомальными противоопухолевыми препаратами // *Росс. биотер. журнал*. 2015. Т. 14. № 1. С. 3–9.
103. Yarmolenko P.S., Zhao Y., Landon C. et al. Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human and murine tumours // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26. P. 485–498.
104. May J. P., Ernsting M. J., Undzys E., Li S. D. Thermosensitive liposomes for the delivery of gemcitabine and oxaliplatin to tumors // *Mol. Pharmaceutics*. 2013. Vol. 10. P. 4499–4508. dx.doi.org/10.1021/mp400321e.
105. Li L., ten Hagen T. L.M., Haeri A. et al. A novel two-step mild hyperthermia for advanced liposomal chemotherapy // *J. Control Release*. 2014. Vol. 174. P. 202–208.
106. Zimmermann K., Hossann M., Hirschberger J. et al. A pilot trial of doxorubicin containing phosphatidylglycerol based thermosensitive liposomes in spontaneous feline soft tissue sarcoma // *Int. J. Hyperthermia*. 2017. Vol. 33. № 2. P. 178–190.
107. Ropert C. Liposomes as a gene delivery system // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999. Vol. 32. № 2. P. 163–169.
108. Celsion Corporation Announces Updated Overall Survival Data from HEAT Study of ThermoDox® in Primary Liver Cancer. Data Continue to Show a Statistically Significant Improvement in Overall Survival, Translating to a Greater Than Two-Year Survival Benefit Following Treatment with ThermoDox® Plus Optimized. 2015. Available at: <http://investor.celsion.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=926288>
109. Bettaieb A., Averill-Bates D.A. Thermotolerance induced at a mild temperature of 40 °C alleviates heat shock-induced ER stress and apoptosis in HeLa cells // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. № 1. P. 52–62. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.016.
110. Колесникова А.И., Курпешев О.К., Конопляников А.Г., Лепехина Л.А. Индукция термотолерантности в клоногенных клетках карциномы легких Льюис // *Эксперим. онкол. Киев*. 1986. Т. 8. № 4. С. 66–67.
111. Бреслер С.Е., Бекетова А.Г., Носкин Л.А. и соавт. Термоиндуцированная радиорезистентность клеток // *Радиобиология*. 1984. № 5. С. 579–583.
112. Miyakoshi R.E.J., Heki S., Kano E. Cellular responses to hyperthermia and radiation in Chinese hamster cells // *In: Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment*. Ed. Sugahara T. – Tokyo, New York, London, Montreal. Academic Press. 1984. P. 335–350.
113. Hettling J.V.E., Lemstra W., Konings A.W.T., Kampinga H.H. Cisplatin sensitivity and thermochemosensitisation in thermotolerant CDDP-sensitive and -resistant cell lines // *Brit. J. Cancer*. 1995. Vol. 71. P. 498–504.
114. Kregel K. C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 92. P. 2177–2186.
115. Li G. C., Mivechi N. F., Weitzel G. Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 1995. Vol. 11. № 4. P. 459–488.
116. Eng J. W.-L., Reed C. B., Kokolus K. M., Repasky E. A. Housing temperature influences the pattern of heat shock protein induction in mice following mild whole body hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 8. P. 540–546. doi:10.3109/02656736.2014.981300.
117. Asea A. A., Milani V., Calderwood S.K. Heat shock proteins in physiology and pathology: the Berlin meeting // *Cell Stress & Chaperones*. 2007. Vol. 12. № 3. P. 205–208.
118. Ando K., Suzuki Y., Kaminuma T. et al. Hyperthermia-induced tumor-specific T-cell immunity and its role in the therapeutic efficacy of hyperthermia // *Thermal Med.* 2014. Vol. 30. Suppl. P. 144–150.
119. Frey B., Weiss E.-M., Rubner Y. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system // *Int. J. Hyperthermia*. 2012. Vol. 28. № 6. P. 528–542. doi:10.3109/02656736.2012.677933.
120. Li D. Y., Tang Y. P., Zhao L. Y. et al. Antitumor effect and immune response induced by local hyperthermia in B16 murine melanoma: Effect of thermal dose // *Oncol. Letters*. 2012. Vol. 4. P. 711–718. doi: 10.3892/ol.2012.804
121. Pelz J. O. W., Vetterlein M., Grimmig T. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia // *Ann. of Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 1105–1113.
122. Hu R., Ke X., Jiang H. et al. The effect of IL-2 treatment combined with magnetic fluid hyperthermia on Lewis lung-cancer-bearing mice // *Eur. J. Cancer*. 2014. Vol. 50. e17.
123. Wang H., Zhang L., Shi Y. et al. Abscopal antitumor immune effects of magnet-mediated hyperthermia at a high therapeutic temperature on Walker-256 carcinosarcomas in rats // *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 764–770. doi: 10.3892/ol.2014.1803. PMID: PMC3919910.
124. Finkela P., Frey B., Mayera F. et al. The dual role of NK cells in antitumor reactions triggered by ionizing radiation in combina-

- tion with hyperthermia // *Oncoimmunology* 2016. Vol. 5. NO. 6. e1101206 <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1101206>.
125. Topçul M., Çetin İ. An innovative therapeutic approach in oncology: Hyperthermia // *Eur. Int. J. Sci. Technol.* 2013. Vol. 2. № 9. P. 73–80.
 126. Ba M.C., Long H., Zhang X.-L. et al. Thermal enhancement sensitises gastric cancer stem cells to chemotherapy through ROS-modulation-induced autophagic death // *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50. Suppl. 4. e5 (OP0014).
 127. Mouratidis P., Rivens I., Ter Haar G. A study of thermal dose induced autophagy, apoptosis and necroptosis in colon cancer cells // *Int. J. Hyperthermia.* 2015. Vol. 31. № 5. P. 476–488. doi: 10.3109/02656736.2015.
 128. Dayanc B.E., Beachy S.H., Ostberg J.R., Repasky E.A. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses // *Int. J. Hyperthermia.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 41–56.
 129. Lee C.-T., Mace T., Repasky E. A. Hypoxia-driven immunosuppression: A new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer? // *Int. J. Hyperthermia.* 2010. Vol. 26. № 3. P. 232–246. doi: 10.3109/02656731003601745.
 130. Toraya-Brown S., Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer // *Int. J. Hyperthermia.* 2014. Vol. 30. № 8. P. 531–539. doi:10.3109/02656736.2014.968640.
 131. Toraya-Brown S., Sheen M. R., Zhang P. et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8⁺ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors // *Nanomedicine.* 2014. Vol. 10. № 6. P. 1273–1285. doi: 10.1016/j.nano.2014.01.011.
 132. Шевцов М.А., Хачатрян В.А., Маргулис Б.А. Применение белков теплового шока в клинической онкологии // *Современная онкология.* 2012. № 1. С. 63–68.
 133. Noessner E. Thermal stress-related modulation of tumor cell physiology and immune responses // *Cancer Immunol. Immunother.* 2006. Vol. 55. № 3. P. 289–291.
 134. Srivastava P.K., Das M.R. The serologically unique cell surface antigen of Zajdela ascitic hepatoma is also its tumor-associated transplantation antigen // *Int. J. Cancer.* 1984. Vol. 33. № 3. P. 417–422.
 135. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М. и соавт. Клиническое исследование вакцины на основе аутологичных дендритных клеток у больных с меланомой кожи // *Вопросы онкологии.* 2012. Т. 58. С. 212–221.
 136. Ciocca D. R., Calderwood S. K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications // *Cell Stress & Chaperones.* 2005. Vol. 10. № 2. P. 86–103.
 137. Singh I.S., Hasday J.D. Fever, hyperthermia and the heat shock response // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 9. № 5. P. 423–435. doi: 10.3109/02656736.2013.808766.
 138. Sottile M. L., Losinno A. D., Fanelli M. A. et al. Hyperthermia effects on Hsp27 and Hsp72 associations with mismatch repair (MMR) proteins and cisplatin toxicity in MMR-deficient/proficient colon cancer cell lines // *Int. J. Hyperthermia.* 2015. Vol. 31. № 5. P. 464–475.
 139. Terunuma H., Deng X., Toki A. et al. Effects of hyperthermia on the host immune system: from nk cell-based science to clinical application // *Therm. Med.* 2012. Vol. 28. № 1. P. 1–9.
 140. Ito Y., Kobayashi Y., Yatagawa A. et al. Effects of whole-body heat treatment on T cell-mediated immune response in cancer patients // *Therm. Med.* 2014. Vol. 30. Suppl. P. 171.
 141. Ito A., Matsuoka F., Honda H., Kobayashi T. Antitumor effects of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticulates in an experimental subcutaneous murine melanoma // *Cancer Immunol. Immunother.* 2004. Vol. 53. P. 26–32.
 142. Knippertz I., Stein M. F., Dorrie J. et al. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies // *Int. J. Hyperthermia.* 2012. Vol. 27. № 6. P. 591–603.
 143. Young R. V. Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness // *Cancer (Philad.)* 1990. Vol. 65. № 3. P. 814–818.
 144. Сергеева Н.С., Стороженко И.В., Маршутина Н.В. Множественная лекарственная устойчивость как один из возможных механизмов клинической химиорезистентности опухолей человека // *Росс. онкол. ж.* 1996. № 3. С. 51–55.
 145. Свирновский А.И., Пасюков В.В. Молекулярные основы феномена химио- и радиорезистентности при опухолевых процессах // *Мед. новости.* 2007. №11. С. 7–9.
 146. Stein U., Jürchott K., Schläpke M., Hohenberger P. Expression of multidrug resistance genes mvp, mdr1, and mrp1 determined sequentially before, during, and after hyperthermic isolated limb perfusion of soft tissue sarcoma and melanoma patients // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 3282–3292.
 147. Ставровская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // *Успехи молекулярной онкологии.* 2014. Т. 1. № 1. С. 5–11. doi:10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11
 148. Saxena M., Stephens M.A., Pathak H., Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters // *Cell Death Dif.* 2011. Vol. 2. e179.
 149. Pinto C.A., Widodo E., Waltham M., Thompson E.W. Breast cancer stem cells and epithelial mesenchymal plasticity – Implications for chemoresistance // *Cancer Lett.* 2013. pii: S0304-3835(13)00453-9. doi:10.1016/j.canlet.2013.06.003. .
 150. Саприн А.Н., Калинина Е.В., Бабенко М.Д. Биохимические механизмы развития и регуляции мультилекарственной резистентности раковых клеток // *Успехи биол. химии.* 1996. Т. 36. С. 213–265.
 151. Коновалова Н. П. Парадоксы химиотерапии // *Вопросы онкологии.* 1992. № 10. С. 1155–1163.
 152. Van Bree C., Van der Maat B., Ceha H.M. et al. Inactivation of p53 and of pRb protects human colorectal carcinoma cells against hyperthermia-induced cytotoxicity and apoptosis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 125. P. 549–555.
 153. Gasser M., Vetterlein M., Lazaridou M. et al. Hsp and MDR gene upregulation during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinosis. 2011 ASCO Annual Meeting // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Supplement. Abstract e21072.
 154. Huang C., Li Y., Cao P. et al. Synergistic effect of hyperthermia and neferine on reverse multidrug resistance in adriamycin-resistant SGC7901/ADM gastric cancer cells // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2011. Vol. 31. № 4. P. 488–496. doi: 10.1007/s11596-011-0478-0.
 155. Hetta J.V.E., Lemstra W., Meijer C. et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumour cells // *Brit. J. Cancer.* 1997. Vol. 75. № 12. P. 1735–1743.
 156. Keizer H. G., Joenje H. Increased cytosolic pH in multidrug-resistant human lung tumor cells: effect of verapamil // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1989. Vol. 81. P. 706–709.
 157. Thiebaut F., Currier S.J., Whitaker J. et al. Activity of the multidrug transporter results in alkalization of the cytosol: measurement of cytosolic pH by microinjection of a pH-sensitive dye // *J. Histochem. Cytochem.* 1990. Vol. 38. P. 685–690.
 158. Simon S.M., Schindler M. Cell biological mechanisms of multidrug resistance in tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 3497–3504.
 159. Heddleston J. M., Li Z., Lathia J. D. et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells // *Brit. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. № 5. P. 789–795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551.
 160. Stewart M. H. Cancer drug discovery and development: stem cells and cancer // *Brit. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. № 4. P. 783. doi: 10.1038/sj.bjc.6605525.
 161. Chaffer C.L., Brueckmann I., Scheel C. et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state // *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA (PNAS).* 2011. Vol. 108. № 19. P. 7950–7955. doi: 10.1073/pnas.1102454108.
 162. Ablett M.P., Singh J.K., Clarke R.B. Stem cells in breast tumours: Are they ready for the clinic? // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. № 14. P. 2104–2116.
 163. Conley S.J., Gheordunescu E., Kakarala P. et al. Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. № 8. P. 2784–2789. doi: 10.1073/pnas.1018866109.
 164. Giuseppe P. P., Paola D., Roberto O. Heating cancer stem cells to reduce tumor relapse // *Breast Cancer Res.* 2011. № 13. P. 305.
 165. Sadhukha T., Niu L., Wiedmann T.S., Panyam J. Effective elimination of cancer stem cells by magnetic hyperthermia // *Mol. Pharm.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 1432–1441. doi: 10.1021/mp400015b.
 166. Chen D.-R., Lu D.-Y., Lin H.-Y., Yeh W.-L. mesenchymal stem cell-induced doxorubicin resistance in triple negative breast cancer // *BioMed Res. Int.* 2014. Article ID 532161. 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/532161>.
 167. Lee H., Park H. J., Park C.-S. et al. Response of breast cancer cells and cancer stem cells to metformin and hyperthermia alone or combined // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. № 2. e87979. www.plosone.org. doi: 10.1371/journal.pone.0087979.
 168. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles

- // Biotechnol. J. 2011. Vol. 6. P. 1342–1347.
169. Alvarez-Berrios M.P., Castillo A., Rinaldi C., Torres-Lugo M. Magnetic fluid hyperthermia enhances cytotoxicity of bortezomib in sensitive and resistant cancer cell lines // *Int. J. Nanomed.* 2014. Vol. 9. P. 145–153.
 170. Basel M.T., Balivada S., Wang H. et al. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model // *Int. J. Nanomed.* 2012. Vol. 7. P. 297–306.
 171. Dey S., Maiti T.K. Superparamagnetic nanoparticles and RNAi-mediated gene silencing: evolving class of cancer // *Diagn. Therap. J. Nanomaterials*. Vol. 2012 (2012), Article ID 129107. 15 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/129107>.
 172. Franke K., Kettering M., Lange K. et al. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels // *Int. J. Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 351–363. doi: 10.2147/IJN.S37465.
 173. Huang H.S., Hainfeld J.F. Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia // *Int. J. Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. № 1. P. 2521–2532.
 174. San B.H., Moh S.H., Kim K.K. Investigation of the heating properties of platinum nanoparticles under a radiofrequency current // *Int. J. Hyperthermia*. 2013. Vol. 29. № 2. P. 99–105. doi:10.3109/02656736.2012.760137.
 175. Miyagawa T., Saito H., Minamiya Y. et al. Inhibition of Hsp90 and 70 sensitizes melanoma cells to hyperthermia using ferromagnetic particles with a low Curie temperature // *Int. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 19. № 4. P. 722–730.
 176. Perigo E. A., Hemery G., Sandre O. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia // *J. Phys. D: Applied Phys. Rev.* 2015. Vol. 2. 041302.
 177. Dickson J.A., Shah S.A. Hyperthermia: the immune response and tumor metastases // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1982. Vol. 61. P. 183–192.
 178. Shah S.A., Jain B.E., Finney P.L. Enhanced metastasis formation by combined hyperthermia and hyperglycemia in rats bearing walker 256 carcinosarcoma // *Cancer Lett.* 1983. Vol. 19. № 3. P. 317–323.
 179. Nathanson S.D., Haas G.P., Bobzowski R. et al. Regional lymph and pulmonary metastases after local hyperthermia of melanomas in C57Bl/6 mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987. Vol. 13. № 2. P. 243–249.
 180. Hahn E.W., Alfieri A.A., Kim J.H. The significance of local tumor hyperthermia/radiation on the production of disseminated disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979. Vol. 5. P. 819–823.
 181. Hill S.A., Denekamp J. Does local tumor heating in mice influence metastatic spread? // *Brit. J. Radiol.* 1982. Vol. 55. P. 444–451.
 182. Ando E., Urano M., Kenton M., Kahn T. Effect of thermotherapy on the development of spontaneous lung metastases // *Int. J. Hyperthermia*. 1987. Vol. 3. № 5. P. 453–458.
 183. Bataille N., Valancien G., Chopin D. Antitumoral local effect and metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on Dunning R-3327 tumors // *Eur. Urol.* 1996. Vol. 29. P. 72–77.
 184. Dewhirst M.W., Sim D.A., Forsyth K.S. et al. Local control and distant metastases in primary canine malignant melanomas treated with hyperthermia and/or radiotherapy // *Int. J. Hyperthermia*. 1985. Vol. 1. P. 219–234.
 185. McChesney-Gillette S., Dewhirst M.W., Gillette E.L. et al. Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: A randomized phase II study // *Int. J. Hyperthermia*. 1992. Vol. 8. P. 309–320.
 186. Rethfeldt E., Becker M., Koldovsky P. Whole-body hyperthermia in the treatment of breast cancer // *Meet. Abstr. 23rd Congress Int. Assoc. Breast Cancer Res.* 2001. Vol. 3. Suppl. 1. A38.
 187. Overgaard J., Gonzalez D., Hulshof M. C. et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology // *Int. J. Hyperthermia*. 2009. Vol. 25. № 5. P. 323–334.
 188. Issels R. D., Lindner L. H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 561–570. www.thelancet.com/oncology. doi:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
 189. Olofsson R., Mattsson J., Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 5. P. 295–298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
 190. Kang M., Liu W.Q., Qin Y.T. et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 14. P. 7395–7400.
 191. Mitsumori M., Zhi-Fan Z., Oliynychenko P. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // *Int. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 12. № 3. P. 192–198.
 192. Чехун В.Ф., Шербан С.Д. Quo vadis, metastasis? // *Онкология (Киев)*. 2014. Т. 16. № 2. С. 84–90.
 193. Valastyan S., Weinberg R.A. Metastasis: molecular insights and evolving paradigms // *Cell*. 2011. Vol. 147. P. 275–292.
 194. Sakurai H. Tumor targeting with hyperthermia // *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 61–69.
 195. Issels R., Kampmann E., Kanaar R., Lindner L.H. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application // *Int. J. Hyperthermia*. 2016. Vol. 32. № 1. P. 89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317.

Для цитирования: Курпешев О.К., Zee J. van der. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227

Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology

O.K. Kurpeshev¹, J. van der Zee²

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru;
2. Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands

O.K. Kurpeshev – Head of Dep., Dr. Sc. Med., Member of European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO);
J. van der Zee – Ph.D., MD, Member of European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)

Contents

This review presents the results of experimental studies on the effects of hyperthermia, at a temperature of 40–45 °C, in normal and tumor tissues. These results show that there is a strong rationale for using hyperthermia in addition to radiotherapy and/or chemotherapy in patients with cancer. The following study results are summarized.

Hyperthermia has cell killing effects which specifically occur in tumor regions with hypoxia and low pH. In well perfused and well oxygenated tissues, cell damage is usually not observed at temperatures of up to 43 °C. This cell killing effect of hyperthermia is complementary to the effects of radiotherapy and chemotherapy, which treatment modalities are less effective in hypoxic or insufficiently perfused areas. In combination with radio- or chemotherapy, hyperthermia further has sensitizing effects, partly through an increase in blood flow. An important feature in radiosensitization is the inhibition of DNA repair pathways. Radiosensitizing is

stronger in tumor tissue than in normal tissue when radiation and hyperthermia are given with a time interval, leading to therapeutic gain. The interaction with various drugs is related to changes in pharmacokinetics, enhancement of drug accumulation and a decrease in intracellular detoxification and damage repair. It was also observed that hyperthermia can overcome chemoresistance associated with multidrug resistance, by influencing transmembrane transport, metabolism, and the functioning of involved proteins. The effects of hyperthermia are stronger with higher temperatures and longer exposure times.

Treatment with hyperthermia induces heat shock proteins (HSP's). These may lead to thermotolerance to the next treatment when that is applied too soon. On the other hand it was found that HSP's induce an antitumor immune response which may further add to the therapeutic effect. A stimulating effect of hyperthermia on the development of metastases could not be demonstrated in most studies.

Studies with drugs in thermosensitive liposomes show that the uptake of drugs in tumor tissues can be largely enhanced. Further, it has been shown that hyperthermia considerably increases the sensitivity of cancer stem cells to radiotherapy and chemotherapy. So far, there is limited experience with the combination of hyperthermia and targeted agents. Nanoparticles which can be used for local heat treatment and local drug delivery are under investigation.

Key words: *hyperthermia, malignant tumor, normal tissue, PO₂, pH, heat shock proteins, thermotolerance, antitumor immunity, cancer stem cells, metastasis, thermoliposomes, magnetic nanoparticles*

REFERENCES

- Kurpeshev OK, Lebedeva TV, Svetitskii PV, et al. Experimental bases of hyperthermia application in oncology. – Rostov-on-Don. 2005. 164 pp. (In Russian)
- Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical reviews in oncology. Hematology. 2002;43:33–56.
- Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, et al. Local hyperthermia in radiation therapy of malignant tumors (experimental and clinical study). – Obninsk. 2007. 219 pp. (In Russian)
- Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus. Int. J. Hyperthermia. 2008;24(2):111–122.
- Datta N R, Grobholz R, Puric E, et al. Enhanced tumour regression in a patient of liposarcoma treated with radiotherapy and hyperthermia: Hint for dynamic immunomodulation by hyperthermia. Int. J. Hyperthermia. 2015;31(5):574–577. doi: 10.3109/02656736.2015.1033482.
- Wust P. Thermotherapy in Oncology. 1st edition. – Bremen: UNI-MED. 2016. 95 pp.
- Barlev NA. Hot and toxic: Hyperthermia and anti-mitotic drugs in cancer therapy. Cell Cycle. 2013;12(16):2533–2539.
- Mehtala JG, Torregrosa-Allen S, Elzey BD, et al. Synergistic effects of cisplatin chemotherapy and gold nanorod-mediated hyperthermia on ovarian cancer cells and tumors. Nanomedicine (London). 2014;9(13):1939–1955. doi:10.2217/nnm.13.209.
- Oei AL, Vriend LEM, Crezee J, et al. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. Radiat. Oncol. 2015;10:165–178. doi: 10.1186/s13014-015-0462-0
- Zhu S, Wang J, Xie B, et al. Culture at a higher temperature mildly inhibits cancer cell growth but enhances chemotherapeutic effects by inhibiting cell-cell collaboration. PLoS ONE. 2015;10(10). e0137042. doi:10.1371/journal.
- Griffin R J, Dings PM, Jamshidi-Parsian A, Song C W. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: Role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors. Int. J. Hyperthermia. 2010;26(3):256–263. <http://dx.doi.org/10.3109/02656730903453546>
- Song CW. Relationship between the thermal damage in tissues and the physiological and environmental factor. Hyperthermic oncology 1986 in Japan. Mag. Bros. Inc. 1987:21–26.
- Waterman FM, Neringer RE, Moylan DJ, Leeper DB. Response of human blood flow to local hyperthermia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987;13:75–82.
- Song CW, Griffin R, Shakil A, et al. Tumor PO₂ increased by mild temperature hyperthermia. Hyperthermic Oncol. Roma. 1996;II:783–785.
- Song CW, Shakil A, Osborn J L, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. Int. J. Hyperthermia. 2009;25(2):91–95.
- Song CW, Griffin R, Park HJ. Influence of tumor pH on therapeutic response. In: Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance. Ed. B.A. Teicher. – Humana Press. 2006:21–42.
- Wike-Hooley JL, van den Berg AP, van der Zee J, Reinhold HS. Human tumour pH and its variation. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1985;21:785–791.
- Van den Berg A, Wike-Hooley JL, Broekmayer-Reurink MP, et al. The relationship between the unmodified initial tissue pH of human tumours and the response to combined radiotherapy and local hyperthermia treatment. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989;25:73–78.
- Cook JA, Fox MH. Effects of acute pH 6.6 and 42.0 °C heating on the intracellular pH of chinese hamster ovary cells. Cancer Res. 1988;48:496–502.
- Cook JA, Fox MH. Effects of chronic pH 6.6 on growth, intracellular pH, and response to 42.0 °C hyperthermia of chinese hamster ovary cells. Cancer Res. 1988;48:2417–2420.
- Yarmonenko SP, Wainson AA. Radiobiology of humans and animals. – Moscow. 2004. 549 pp. (In Russian)
- Herman TS, Teicher BA, Holden SA, Collins LS. Interaction of hyperthermia and radiation in murine cells: hypoxia and acidosis *in vitro*, tumor subpopulations *in vivo*. Cancer Res. 1989;49:3338–3343.
- Robinson JE, Wisenberg MJ, McCready WA. Radiation and hyperthermal response of normal tissue *in situ*. Radiology. 1974;113(1):195–198.
- Stewart FA, Denekamp J. The therapeutic advantage of combined heat and x-rays on a mouse fibrocarcinoma. Brit. J. Radiol. 1978;51(604):307–316.
- Dewey WC. The search for critical targets damaged by heat. Radiat. Res. 1989;20:191–204.
- Crile GJ. Heat as an adjunct to the treatment of cancer. Cleveland Clin. 1961(28):75–89.
- Overgaard K, Overgaard J. Radiation sensitizing effect of heat. Acta Radiol. 1974;13(6):501–511.
- Hume SP, Field SB. Hyperthermic sensitization of mouse intestine to damage by X-rays: the effect of sequence and temporal separation of the two treatments. Brit. J. Radiol. 1978;51(604):302–307.
- Myers R, Field RB. The response of the rat tail on to combined heat and X-rays. Brit. J. Radiol. 1977;52:581–586.
- Hill SA, Denekamp J. The response of six mouse tumours to combined heat and x-rays; implications for therapy. Brit. J. Radiol. 1979;52:209–218.
- Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue *in vivo*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981;6(11):1507–1517.
- Overgaard J. Fractionated radiation and hyperthermia: experimental and clinical studies. Cancer. 1981;48(5):1116–1123.
- Jansen W, Scuren E, Breur K. Thermal enhancement of the radiation response of the skin and mammary carcinoma in mice. In: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Ed. by Streffer C, et al. – Baltimore, Munich. 1978:255–256.
- Stewart FA, Denekamp J. Loss of therapeutic advantage for combined heat and x-rays with fractionation. In: Natl. Cancer Inst. Monogr. – Washington. 1982(61):291–293.
- Horsman M. R. Therapeutic potential of using the vascular disrupting agent OXi4503 to enhance mild temperature thermoradiation. Int. J. Hyperthermia. 2015;31(5):453–459. doi:10.3109/02656736.2015.1024289.
- Brown SL, Li XL, Pai HH, et al. Observations of thermal gradients in perfused tissues during water bath heating. Int. J. Hyperthermia. 1992;8(2):275–287.
- Blasiak J, Widera K, Pertyński T. Hyperthermia can differentially modulate the repair of doxorubicin-damaged DNA in normal and cancer cells. Acta Biochimica Polonica. 2003;50(1):191–195.
- Ahmed K, Zaidi SF. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. J. Pak. Med. Assoc. 2013;63. № 4:504–508.

39. Tang Y, McGoron AJ. Increasing the rate of heating: A potential therapeutic approach for achieving synergistic tumour killing in combined hyperthermia and chemotherapy. *Int. J. Hyperthermia*. 2013;29(2):145–155. doi: 10.3109/02656736.2012.760757
40. Honess DJ, Bleehe NM. Thermochemotherapy with cis-platinum, CCNU, BCNU chlorambucil and melphalan only. *Brit. J. Radiol*. 1985;58:63–72.
41. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann. Surg. Oncol*. 2003;10(4):463–468.
42. Mohamed F, Stuart OA, Glehen O, et al. Optimizing the factors which modify thermal enhancement of melphalan in a spontaneous murine tumor. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2006;58(6):719–724.
43. Urano M, Wong K-H, Reynolds R, Begley J. The advantageous use of hypoxic tumor cells in cancer therapy: Identical chemosensitization by metronidazole and misonidazole at moderately elevated temperatures. *Int. J. Hyperthermia*. 1995;11:379–388.
44. Hazen G, Ben-Hur E, Yerushalmi A. Synergism between hyperthermia and cyclophosphamide *in vivo*: the effect of dose fractionation. *Eur. J. Cancer*. 1981;17:681–684.
45. Honess DJ, Bleehe NM. Sensitivity of normal mouse marrow and RIF-1 tumor to hyperthermia combined with cyclophosphamide pr BCNU: A lack of therapeutic gain. *Brit. J. Cancer*. 1982;46:236–248.
46. Dahl O, Mella O. Effects of timing and sequence of hyperthermia and cyclophosphamide on a neurogenic rat tumor *in vivo*. *Cancer. (Philad.)*. 1983;52:983–987.
47. Urano M, Kim MS, Kenton LA, Li ML. Effect of thermochemotherapy (combined cyclophosphamide and hyperthermia) given at various temperatures with or without glucose administration on a murine fibrocarcoma. *Cancer Res*. 1985;45:4162–4166.
48. Zachariae C, Overgaard J. Interactions of radiation, cyclophosphamide and nimorazole in a C3H mammary carcinoma *in vivo*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1986;12(8):1445–1448.
49. Monge OR, Rofstad EK, Kaalhus O. Thermochemotherapy *in vivo* of a C3H mouse mammary carcinoma: Single fraction heat and drug treatment. *Eur. J. Cancer*. 1965;24(10):1661–1669.
50. Matsushita S, Reynolds R, Urano M. Synergism between alkylating agent and cis-platin with moderate local hyperthermia: the effect of multidrug chemotherapy in an animal system. *Int. J. Hyperthermia*. 1993;9(2):285–296.
51. Adwankar MK, Chitius MP. Effect of hyperthermia alone and in combination with anticancer drugs on the viability of P388 leucemic cells. *Tumori*. 1984;70(3):231–234.
52. Kuroda M, Urano M, Reynolds R. Thermal enhancement of the effect of ifosfamide against a spontaneous murine fibrosarcoma, F5a-II. *Int. J. Hyperthermia*. 1997;13(1):125–131.
53. Werthmoller N, Frey B, Wunderlich R, et al. Modulation of radiochemoimmunotherapy-induced B16 melanoma cell death by the pan-caspase inhibitor ZVAD-fmk induces anti-tumor immunity in a HMG B1-, nucleotide- and T-cell-dependent manner. *Cell Death Dis*. 2015;14(6). E1761. doi: 10.1038/cddis.2015.129.
54. Alberts DS, Peng Y-M, Chen H-S, et al. Therapeutic synergism of hyperthermia – cis-platinum in a mouse tumor model. *Int. Natl. Cancer Inst*. 1980;65:231–239.
55. Wondergem J, Bulger R E, Strebel F R, et al. Effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) combined with whole body hyperthermia on renal injury. *Cancer Res*. 1988;48:440–446.
56. Lindegaard J, Radacic M, Khalil A.A, et al. Cisplatin and hyperthermia treatment of a C3H mammary carcinoma *in vivo*. *Acta Oncologica* 1992;31:347–351.
57. Van Bree C, Rietbroek R, Schopman EM, et al. Local hyperthermia enhances the effect of cis-diamminedichloro-platinum (II) on non-irradiated and preirradiated rat solid tumors. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*. 1996;36:135–140.
58. Chen X, Ma S, Mou H, Feng J. Synergistic effects of hyperthermia and cisplatin on human lung adenocarcinoma cell line H1299. *Chinese-German J. Oncol*. 2007;6(1):5–8.
59. Itoh Y, Yamada Y, Kazaoka Y, et al. Combination of chemotherapy and mild hyperthermia enhances the anti-tumor effects of cisplatin and adriamycin in human bladder cancer T24 cells *in vitro*. *Exper. Ther. Med*. 2010;1(2):319–323. doi:10.3892/etm.00000049.
60. Muller M, Chère M, Dupré P-F, et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with platinum salt on ovarian cancer cells: results of an *in vitro* study. *Eur. Surg. Res*. 2011;46(3):139–147. doi: 10.1159/000324395.
61. Muenyi C S, Pinhas A R, Fan T W, et al. Sodium arsenite ± hyperthermia sensitizes p53-expressing human ovarian cancer cells to cisplatin by modulating platinum-dna damage responses. *Toxicol. Sci*. 2012;127(1):139–149. doi:10.1093/toxsci/kfs085 PMID: PMC3327868.
62. Wainson AA, Meshcherikova VV, Tkachev SI. Radiothermomodifying effect of platinum-based drugs, gemzar and taxanes for tumor cells *in vitro*. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* ('Medical Radiology and Radiation safety'). 2016;61(2):25–29. (In Russian. English abstracts. PubMed)
63. Huang T, Gong W, Li X, et al. Enhancement of osteosarcoma cell sensitivity to cisplatin using paclitaxel in the presence of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*. 2013;29(3):248–255.
64. Urano M, Majima H, Kahn J. Cytotoxic effect of 1, 3 bis-(2-chloroethyl)-N-nitrosourea at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis and tumor response. *Int. J. Hyperthermia*. 1991;7:499–510.
65. Kosmidis PA, Uzunoglon N, Elemenoglon J, Koffaidis S. Combination of hyperthermia and methotrexate in the treatment of transplanted Walker sarcoma. *Chemotherapie*. 1988;7:184–188.
66. Kido Y, Kuwano H, Maehara Y, et al. Increased cytotoxicity of low-dose, long-duration exposure to 5-fluorouracil of V-79 cells with hyperthermia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28:251–254.
67. Maehara Y, Sacagushi Y, Takahashi I, et al. 5-fluorouracil's is enhanced both *in vitro* and *in vivo* by concomitant treatment with hyperthermia and dipiridamole. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1992;29:257–260.
68. Mini E, Dombrowski J, Moroson BA, Bertino JR. Cytotoxic effects of hyperthermia, 5-fluorouracil and their combination on a human leukemia T-lymphoblast cell line, CCRF-CEM. *Eur. J. Cancer Oncol*. 1986;22:927–934.
69. Iwagaki H, Fuchimoto S, Shiiki Sh, et al. A mechanism for potentiation of the cytotoxic effects of antimetabolites drugs (FT-207, 5Fu) by hyperthermia. *Res. Commun. Chem. Patol. Pharmacol*. 1988;62(2):353–360.
70. Urano M, Kahn J, Reynolds R. The effect of 5-fluorouracil at elevated temperatures on a spontaneous mouse tumour: Arrhenius analysis and tumour response. *Int. J. Radiat. Biol*. 1991;59:239–249.
71. Liu T, Ye Y-W, Zhu A-L, et al. Hyperthermia combined with 5-fluorouracil promoted apoptosis and enhanced thermotolerance in human gastric cancer cell line SGC-7901. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1265–1270. doi: 10.2147/OTT.S78514.
72. Raoof M, Zhu C, Cisneros BT, et al. Hyperthermia inhibits recombination repair of gemcitabine-stalled replication forks. *J. Natl. Cancer Inst*. 2014;106(8):1–10. doi: 10.1093/jnci/dju183.
73. Overgaard J. Combined adriamycin and hyperthermia treatment of a murine mammary carcinoma *in vivo*. *Radiat. Res*. 1976;36:3077–3081.
74. Marmor JB, Kozak D, Hahn GM. Effect of systemically administered bleomycin or adriamycin with local on primary tumor or lung metastases. *Cancer Treat. Reports*. 1979;63:1279–1290.
75. Yoshida M, Kato T, Murato T, et al. Antitumor effectiveness of adriamycin combined with hyperthermia (*in vivo* examination). *Hyperthermic Oncology 1986 in Japan. Mag. Broc. Inc*. 1987:169–170.
76. Ohnoshi T, Ohnuma T, Beranek J.T, et al. Combined cytotoxicity effect of hyperthermia and antacycline antibiotics on human tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst*. 1985;74(2):275–281.
77. Szczepanski LV, Trott KP. The combined effect of bleomycin and hyperthermia on the adenocarcinoma 284 of the C3H mouse. *Eur. J. Cancer*. 1981;17:997–1000.
78. Dahl O, Mella O. Enhanced effect of combined hyperthermia and chemotherapy (bleomycin, BCNU) in a neurogenic rat tumour (BT4A) *in vivo*. *Anticancer Res*. 1982;2:359–364.
79. Hassanzadeh M, Charman L.V. Thermal enhancement of bleomycin-induced growth, delay in a squamous carcinoma of CBA/Ht mice. *Eur. J. Cancer*. 1982;18:795–707.
80. Harnicek D, Kampmann E, Lauber K, et al. Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair. *Int. J. Cancer*. 2016;139(2):467–479. doi: 10.1002/ijc.30070.
81. Song X, Kim S.-Y, Zhou Z, et al. Hyperthermia enhances mapatumumab-induced apoptotic death through ubiquitin-mediated degradation of cellular FLIP(long) in human colon cancer cells. *Cell Death Dis*. 2013;4(4). e577. doi: 10.1038/cddis.2013.104
82. Miyamoto R, Oda T, Hashimoto S, et al. Cetuximab delivery and antitumor effects are enhanced by mild hyperthermia

- in a xenograft mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2016;107(4):514–520.
83. Verhulst J. Effects of bevacizumab and hyperthermia in a rodent model of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int. J. Hyperthermia.* 2013;29(1):62–70. doi:10.3109/02656736.2012.753738.
 84. Ohizumi Y, Murayama C, Maezawa H, Mori T. The effect of hypoxic radiosensitizer after mild hyperthermia in C3H mammary carcinoma. *Tokai J. Exper. Clin. Med.* 1984;9(4):331–337.
 85. Murakami A, Koga S, Maeta M, et al. Assessment of combined effects of interferon with hyperthermia on a human colon cancer cell line. In: *Hyperthermic Oncology 1986 in Japan.* 1987:219–220.
 86. Hahn GM. *Hyperthermia and Cancer.* – N. Y.: Plenum Press. 1982. 256 pp.
 87. Nagaoka S, Kawasaki S, Karino J, et al. *In vitro* effects of hyperthermia on the cellular uptake of adriamycin. *J. Radiat. Res.* 1987;28:262–267.
 88. Bidwell III G L, Perkins E, Hughes J, et al. Thermally targeted delivery of a c-myc inhibitory polypeptide inhibits tumor progression and extends survival in a rat glioma model. *PLoS ONE.* 2013;8(1):1–12. e55104.
 89. Bleehe NM. Heat and drugs: current status of thermochemotherapy. In: *Biology Basis Radiotherapy.* – Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Sci Publ. B.V. 1983:321–332.
 90. Zarkris EL, Dewhirst MW, Riviere JE, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraperitoneal cis-platin with regional hyperthermia. *J. Clin. Oncol.* 1987;5:1613 – 1620.
 91. Murthy MS, Rao LN, Khandekar JD, Scanlon EF. Enhanced therapeutic efficacy of cisplatin by combination with diethyldithiocarbamate and hyperthermia in a mouse model. *Cancer Res.* 1987;47:774–779.
 92. Elkon D, Lacher DA, Rinehart L, et al. Effect of ultrasound-induced hyperthermia and cis-diamminedichloride platinum I on murine renal function. *Cancer. (Philad.).* 1982;49:25–29.
 93. Baryshnikov AYU. Nanostructured liposomal systems as a means of delivery of antitumor drugs. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* ('Annals of the Russian academy of Medical Sciences'). 2012(3):23–31. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 94. Kneidl B, Peller M, Winter G, et al. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review. *Int. J. Nanomedicine.* 2014;9:4387–4398.
 95. Yatvin MB, Weinstein JN, Dennis WH, Blumenthal R. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia. *Science.* 1978;202:1290–1293.
 96. Ponce AM, Vujaskovic Z, Yuan F, et al. Hyperthermia mediated liposomal drug delivery. *Int. J. Hyperthermia.* 2006;22(3):205–213.
 97. Koning GA, Eggermont AMM, Lindner LH, et al. hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors. *Pharm. Res.* 2010;27(8):1750–1754.
 98. Landon C. D, Park J.-Y., Needham D, Dewhirst M.W. Nanoscale drug delivery and hyperthermia: the materials design and preclinical and clinical testing of low temperature-sensitive liposomes used in combination with mild hyperthermia in the treatment of local cancer. *Open Nanomedicine J.* 2011;3:38–64.
 99. López-Noriega A, Hastings CL, Ozbakir B, et al. Hyperthermia-induced drug delivery from thermosensitive liposomes encapsulated in an injectable hydrogel for local chemotherapy. *Adv. Healthcare. Mater.* 2014;6:854–859. doi: 10.1002/adhm.201300649.
 100. Lokerse WJM, Kneepkens ECM, ten Hagen TLM, et al. In depth study on thermosensitive liposomes: Optimizing formulations for tumor specific therapy and *in vitro* to *in vivo* relations. *Biomaterials.* 2016;82:138–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.12.023>.
 101. Tazina EV, Meshcherikova VV, Ignatieva EV, et al. Biopharmaceutical studies of a temperature-sensitive liposomal drug dosage form of doxorubicin. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal* ('Russian Journal of Biotherapy'). 2009;8(1):40–47. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 102. Baryshnikova MA, Baryshnikov AYU, Afanasyeva DA. Molecular mechanisms to overcome multiple drug resistance with liposomal antitumor drugs. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* ('Russian journal of biotherapy'). 2015;14. № 1:3–9.
 103. Yarmolenko PS, Zhao Y, Landon C, et al. Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human and murine tumours. *Int. J. Hyperthermia.* 2010;26:485–498.
 104. May J P, Ernsting M J, Undzys E, Li S D. Thermosensitive liposomes for the delivery of gemcitabine and oxaliplatin to tumors. *Mol. Pharmaceutics.* 2013;10:4499–4508. dx.doi.org/10.1021/mp400321e.
 105. Li L, ten Hagen T LM, Haeri A, et al. A novel two-step mild hyperthermia for advanced liposomal chemotherapy. *J. Controll Release.* 2014;174:202–208.
 106. Zimmermann K, Hossann M, Hirschberger J, et al. A pilot trial of doxorubicin containing phosphatidylglycerol based thermosensitive liposomes in spontaneous feline soft tissue sarcoma. *Int. J. Hyperthermia.* 2017;33(2):178–190.
 107. Ropert C. Liposomes as a gene delivery system. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999;32(2):163–169.
 108. Celsion Corporation Announces Updated Overall Survival Data from HEAT Study of ThermoDox® in Primary Liver Cancer. Data Continue to Show a Statistically Significant Improvement in Overall Survival, Translating to a Greater Than Two-Year Survival Benefit Following Treatment with ThermoDox® Plus Optimized. 2015. Available at: <http://investor.celsion.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=926288>
 109. Bettaieb A, Averill-Bates DA. Thermotolerance induced at a mild temperature of 40 °C alleviates heat shock-induced ER stress and apoptosis in HeLa cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1853(1):52–62. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.016.
 110. Kolesnikov AI, Kurpeshev OK, Konoplyannikov AG, Lepekhina LA. Induction of heat tolerance in clonogenic cells of Lewis lung carcinoma. *Eksperimental'naya Onkologiya* ('Experimental Oncology'). Kiev. Naukova Dumka. 1986;8(4):66–67. (In Russian)
 111. Bresler SE, Beketova AG, Noskin LA, et al. Thermo-induced radiation resistance of cells. *Radiobiologia* ('Radiobiology'). 1984(5):579–583. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 112. Miyakoshi REJ, Heki S, Kano E. Cellular responses to hyperthermia and radiation in Chinese hamster cells. In: *Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment.* Ed. Sugahara T. – Tokyo, New York, London, Montreal. Academic Press. 1984:335–350.
 113. Hettinga JVE, Lemstra W, Konings AWT, Kampinga HH. Cis-platin sensitivity and thermochemosensitisation in thermotolerant cDDP-sensitive and -resistant cell lines. *Brit. J. Cancer.* 1995;71:498–504.
 114. Kregel K C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J. Appl. Physiol.* 2002;92:2177–2186.
 115. Li G C, Mivechi N F, Weitzel G. Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 1995;11(4):459–488.
 116. Eng J W-L, Reed C B, Kokolus K M, Repasky E A. Housing temperature influences the pattern of heat shock protein induction in mice following mild whole body hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 2014;30(8):540–546. doi:10.3109/02656736.2014.981300.
 117. Asea A A A, Milani V, Calderwood SK. Heat shock proteins in physiology and pathology: the Berlin meeting. *Cell Stress & Chaperones.* 2007;12(3):205–208.
 118. Ando K, Suzuki Y, Kaminuma T, et al. Hyperthermia-induced tumor-specific T-cell immunity and its role in the therapeutic efficacy of hyperthermia. *Thermal Med.* 2014;30. Suppl:144–150.
 119. Frey B, Weiss E-M, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28(6):528–542. doi:10.3109/02656736.2012.677933.
 120. Li D Y, Tang Y P, Zhao L Y, et al. Antitumor effect and immune response induced by local hyperthermia in B16 murine melanoma: Effect of thermal dose. *Oncol. Letters.* 2012;4:711–718. doi: 10.3892/ol.2012.804
 121. Pelz J O W, Vetterlein M, Grimmig T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. *Ann. of Surg. Oncol.* 2013;20. № 4:1105–1113.
 122. Hu R, Ke X, Jiang H, et al. The effect of IL-2 treatment combined with magnetic fluid hyperthermia on lewis lung-cancer-bearing mice. *Eur. J. Cancer.* 2014;50. e17.
 123. Wang H, Zhang L, Shi Y, et al. Abscopal antitumor immune effects of magnet-mediated hyperthermia at a high therapeutic temperature on Walker-256 carcinosarcomas in rats. *Oncol. Lett.* 2014;7(3):764–770. doi: 10.3892/ol.2014.1803. PMID:

- PMC3919910.
124. Finkela P, Freyc B, Mayera F, et al. The dual role of NK cells in antitumor reactions triggered by ionizing radiation in combination with hyperthermia. *Oncoimmunology* 2016;5. NO. 6. e1101206 <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1101206>.
 125. Topçul M, Çetin İ. An innovative therapeutic approach in oncology: Hyperthermia. *Eur. Int. J. Sci. Technol.* 2013;2(9):73–80.
 126. Ba MC, Long H, Zhang X-L, et al. Thermal enhancement sensitises gastric cancer stem cells to chemotherapy through ROS-modulation-induced autophagic death. *Eur. J. Cancer*. 2014;50. Suppl. 4. e5 (OP0014).
 127. Mouratidis P, Rivens I, Ter Haar G. A study of thermal dose induced autophagy, apoptosis and necroptosis in colon cancer cells. *Int. J. Hyperthermia*. 2015;31(5):476–488. doi: 10.3109/02656736.2015.
 128. Dayanc BE, Beachy SH, Ostberg JR, Repasky EA. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses. *Int. J. Hyperthermia*. 2008;24(1):41–56.
 129. Lee C-T, Mace T, Repasky E. A. Hypoxia-driven immunosuppression: A new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer?. *Int. J. Hyperthermia*. 2010;26(3):232–246. doi: 10.3109/02656731003601745.
 130. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int. J. Hyperthermia*. 2014;30(8):531–539. doi:10.3109/02656736.2014.968640.
 131. Toraya-Brown S, Sheen M R, Zhang P et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8⁺ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine*. 2014;10(6):1273–1285. doi: 10.1016/j.nano.2014.01.011.
 132. Shevtsov MA, Khachatryan VA, Margulis BA. The use of heat shock proteins in clinical oncology. *Sovremennaya Onkologiya* ('Modern Oncology'). 2012(1):63–68. (In Russian)
 133. Noessner E. Thermal stress-related modulation of tumor cell physiology and immune responses. *Cancer Immunol. Immunother.* 2006;55(3):289–291.
 134. Srivastava PK, Das MR. The serologically unique cell surface antigen of Zajdela ascitic hepatoma is also its tumor-associated transplantation antigen. *Int. J. Cancer*. 1984;33(3):417–422.
 135. Baldueva IA, Novik AV, Moiseenko VM, et al. Clinical study of a vaccine based on autologous dendritic cells in patients with skin melanoma. *Onkologiya* ('Oncology'). 2012;58:212–221. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 136. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress & Chaperones*. 2005;10(2):86–103.
 137. Singh IS, Hasday JD. Fever, hyperthermia and the heat shock response. *Int. J. Hyperthermia*. 2013;9(5):423–435. doi: 10.3109/02656736.2013.808766.
 138. Sottile ML, Losinno AD, Fanelli MA, et al. Hyperthermia effects on Hsp27 and Hsp72 associations with mismatch repair (MMR) proteins and cisplatin toxicity in MMR-deficient/proficient colon cancer cell lines. *Int. J. Hyperthermia*. 2015;31(5):464–475.
 139. Terunuma H, Deng X, Toki A, et al. Effects of hyperthermia on the host immune system: from nk cell-based science to clinical application. *Therm. Med.* 2012;28(1):1–9.
 140. Ito Y, Kobayashi Y, Yatagawa A, et al. Effects of whole-body heat treatment on T cell-mediated immune response in cancer patients. *Therm. Med.* 2014;30. Suppl:171.
 141. Ito A, Matsuoka F, Honda H, Kobayashi T. Antitumor effects of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticulates in an experimental subcutaneous murine melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2004;53:26–32.
 142. Knippertz I, Stein MF, Dorrie J, et al. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies. *Int. J. Hyperthermia*. 2012;27(6):591–603.
 143. Young RV. Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness. *Cancer* (Philad.) 1990;65. № 3:814–818.
 144. Sergeeva NS, Storozhenko IV, Marshutina NV. Multiple drug resistance as one of the possible mechanisms of clinical chemoresistance of human tumors. *Rossiiskij Onkologicheskij Zhurnal* ('Russian Journal of Oncology'). 1996(3):51–55. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 145. Svirnovsky AI, Pasyukov VV. Molecular basis of the phenomenon of chemo- and radioresistance in tumor processes. *Meditinskije Novosti* ('Medical News'). 2007(11):7–9. (In Russian)
 146. Stein U, Jürchott K, Schläpke M, Hohenberger P. Expression of multidrug resistance genes mvp, mdr1, and mrp1 determined sequentially before, during, and after hyperthermic isolated limb perfusion of soft tissue sarcoma and melanoma patients. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:3282–3292.
 147. Stavrovskaya AA, Gens GP. Some new aspects of investigating multiple drug resistance of tumor cells // *Uspekhi Molekulyarnoj Onkologii* ('Success in molecular oncology'). 2014;1(1):5–11. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11 (In Russian. English abstracts. PubMed)
 148. Saxena M, Stephens MA, Pathak H, Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. *Cell Death Dif.* 2011;2. e179.
 149. Pinto CA, Widodo E, Waltham M, Thompson EW. Breast cancer stem cells and epithelial mesenchymal plasticity – Implications for chemoresistance. *Cancer Lett.* 2013. pii: S0304-3835(13)00453-9. doi:10.1016/j.canlet.2013.06.003.
 150. Saprin AN, Kalinina EV, Babenko MD. Biochemical mechanisms of development and regulation of multiple drug resistance of cancer cells. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii* ('Success in Biological Chemistry'). 1996;36:213–265. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 151. Konovalova NP. Paradoxes of chemotherapy. *Voprosy Onkologii* ('Problems in Oncology'). 1992(10):1155–1163. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 152. Van Bree C, Van der Maat B, Ceha H.M, et al. Inactivation of p53 and of pRb protects human colorectal carcinoma cells against hyperthermia-induced cytotoxicity and apoptosis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999;125:549–555.
 153. Gasser M, Vetterlein M, Lazariotou M, et al. Hsp and MDR gene upregulation during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinosis. 2011 ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2011;29. Supplement. Abstract e21072.
 154. Huang C, Li Y, Cao P. et al. Synergistic effect of hyperthermia and neferine on reverse multidrug resistance in adriamycin-resistant SGC7901/ADM gastric cancer cells. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2011;31(4):488–496. doi: 10.1007/s11596-011-0478-0.
 155. Hettinga JVE, Lemstra W, Meijer C, et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumour cells. *Brit. J. Cancer*. 1997;75(12):1735–1743.
 156. Keizer HG, Joenje H. Increased cytosolic pH in multidrug-resistant human lung tumor cells: effect of verapamil. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1989;81:706–709.
 157. Thiebaut F, Currier S.J, Whitaker J, et al. Activity of the multidrug transporter results in alkalinization of the cytosol: measurement of cytosolic pH by microinjection of a pH-sensitive dye. *J. Histochem. Cytochem.* 1990;38:685–690.
 158. Simon SM, Schindler M. Cell biological mechanisms of multidrug resistance in tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:3497–3504.
 159. Heddleston J M, Li Z, Lathia J D, et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Brit. J. Cancer*. 2010;102(5):789–795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551.
 160. Stewart M H. Cancer drug discovery and development: stem cells and cancer. *Brit. J. Cancer*. 2010;102(4):783. doi: 10.1038/sj.bjc.6605525.
 161. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA* (PNAS). 2011;108(19):7950–7955. doi: 10.1073/pnas.1102454108.
 162. Ablett MP, Singh JK, Clarke RB. Stem cells in breast tumours: Are they ready for the clinic?. *Eur. J. Cancer*. 2012;48(14):2104–2116.
 163. Conley SJ, Gheordunescu E, Kakarala P et al. Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(8):2784–2789. doi: 10.1073/pnas.1018866109.
 164. Giuseppe PP, Paola D, Roberto O. Heating cancer stem cells to reduce tumor relapse. *Breast Cancer Res.* 2011(13):305.
 165. Sadhukha T, Niu L, Wiedmann TS, Panyam J. Effective elimination of cancer stem cells by magnetic hyperthermia. *Mol. Pharm.* 2013;10. № 4:1432–1441. doi: 10.1021/mp400015b.
 166. Chen D-R, Lu D-Y, Lin H-Y, Yeh W-L. mesenchymal stem cell-induced doxorubicin resistance in triple negative breast cancer.

- BioMed Res. Int;2014. Article ID 532161. 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/532161>.
167. Lee H, Park H J, Park C-S, et al. Response of breast cancer cells and cancer stem cells to metformin and hyperthermia alone or combined. PLoS ONE. 2014;9(2). e87979. www.plosone.org. doi: 10.1371/journal.pone.0087979.
 168. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. Biotechnol. J. 2011;6:1342–1347.
 169. Alvarez-Berrios MP, Castillo A, Rinaldi C, Torres-Lugo M. Magnetic fluid hyperthermia enhances cytotoxicity of bortezomib in sensitive and resistant cancer cell lines. Int. J. Nanomed. 2014;9:145–153.
 170. Basel MT, Balivada S, Wang H, et al. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model. Int. J. Nanomed. 2012. Vol. 7:297–306.
 171. Dey S, Maiti TK. Superparamagnetic nanoparticles and RNAi-mediated gene silencing: evolving class of cancer. Diagn. Therap. J. Nanomaterials;2012 (2012), Article ID 129107. 15 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/129107>.
 172. Franke K, Kettering M, Lange K, et al. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels. Int. J. Nanomedicine. 2013;8:351–363. doi: 10.2147/IJN.S37465.
 173. Huang HS, Hainfeld JF. Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia. Int. J. Nanomedicine. 2013;8(1):2521–2532.
 174. San BH, Moh SH, Kim KK. Investigation of the heating properties of platinum nanoparticles under a radiofrequency current. Int. J. Hyperthermia. 2013. Vol. 29(2):99–105. doi:10.3109/02656736.2012.760137.
 175. Miyagawa T, Saito H, Minamiya Y, et al. Inhibition of Hsp90 and 70 sensitizes melanoma cells to hyperthermia using ferromagnetic particles with a low Curie temperature. Int. J. Clin. Oncol. 2014;19(4):722–730.
 176. Perigo EA, Hemery G, Sandre O, et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. J. Phys. D: Applied Phys. Rev. 2015;2. 041302.
 177. Dickson JA, Shah SA. Hyperthermia: the immune response and tumor metastases. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1982;61:183–192.
 178. Shah SA, Jain BE, Finney PL. Enhanced metastasis formation by combined hyperthermia and hyperglycemia in rats bearing walker 256 carcinosarcoma. Cancer Lett. 1983;19(3):317–323.
 179. Nathanson SD, Haas GP, Bobzowski R, et al. Regional lymph and pulmonary metastases after local hyperthermia of melanomas in C57Bl/6 mice. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987;13(2):243–249.
 180. Hahn EW, Alfieri AA, Kim JH. The significance of local tumor hyperthermia/radiation on the production of disseminated disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1979;5:819–823.
 181. Hill SA, Denekamp J. Does local tumor heating in mice influence metastatic spread?. Brit. J. Radiol. 1982;55:444–451.
 182. Ando E, Urano M, Kenton M, Kahn T. Effect of thermotherapy on the development of spontaneous lung metastases. Int. J. Hyperthermia. 1987;3(5):453–458.
 183. Bataille N, Valancien G, Chopin D. Antitumoral local effect and metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on Dunning R-3327 tumors. Eur. Urol. 1996;29:72–77.
 184. Dewhirst MW, Sim DA, Forsyth KS, et al. Local control and distant metastases in primary canine malignant melanomas treated with hyperthermia and/or radiotherapy. Int. J. Hyperthermia. 1985;1:219–234.
 185. McChesney-Gillette S, Dewhirst MW, Gillette EL, et al. Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: A randomized phase II study. Int. J. Hyperthermia. 1992;8:309–320.
 186. Rethfeldt E, Becker M, Koldovsky P. Whole-body hyperthermia in the treatment of breast cancer. Meet. Abstr. 23rd Congress Int. Assoc. Breast Cancer Res. 2001;3. Suppl. 1. A38.
 187. Overgaard J, Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. Int. J. Hyperthermia. 2009;25(5):323–334.
 188. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010;11(6):561–570. www.thelancet.com/oncology. doi:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
 189. Olofsson R, Mattsson J, Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial. Int. J. Hyperthermia. 2014;30(5):295–298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
 190. Kang M, Liu WQ, Qin YT, et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013. Vol. 14:7395–7400.
 191. Mitsumori M, Zhi-Fan Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Int. J. Clin. Oncol. 2007;12(3):192–198.
 192. Chekhun VF, Sherban SD. Quo vadis, metastasis?. Onkologia ('Oncology') (Kiev). 2014;16(2):84–90. (In Russian)
 193. Valastyan S, Weinberg RA. Metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell. 2011;147(2):275–292.
 194. Sakurai H. Tumor targeting with hyperthermia. Jpn. J. Hyperthermic Oncol. 2006;22(2):61–69.
 195. Issels R, Kampmann E, Kanaar R, Lindner LH. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application. Int. J. Hyperthermia. 2016;32. № 1:89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317

For citation: Kurpeshev OK, Zee J van der. Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):57–77. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227

**С.П. Драган, А.С. Прокофьева, О.А. Григорьев, Е.А. Кондратьева,
А.Д. Котляр-Шапиров, Д.Б. Комаров**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ЭЛЕКТРОАКУСТИЧЕСКИХ ИМПЕДАНСНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГОЛОВНОГО МОЗГА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: as.prokofieva@fmbcfmba.ru.

С.П. Драган – в.н.с., д.т.н.; А.С. Прокофьева – м.н.с.; О.А. Григорьев – зав. отд., д.б.н., член научно-консультативного комитета Международного электромагнитного проекта Всемирной организации здравоохранения; Е.А. Кондратьева – инженер-исследователь; А.Д. Котляр-Шапиров – инженер-исследователь; Д.Б. Комаров – инженер-исследователь

Реферат

Цель: Определение частотно-зависимых импедансных характеристик головного мозга экспериментальных животных.

Материал и методы: Для определения акустических импедансных характеристик была применена разработанная нами технология, основанная на использовании двухмикрофонной техники измерений в интерферометре. При помощи двух измерительных микрофонов, установленных стационарно на боковой поверхности интерферометра, измеряют уровни звукового давления и разность фаз между ними. По этим данным рассчитываются комплексный коэффициент отражения и компоненты импеданса исследуемого образца, установленного на конце интерферометра.

Для получения электрических импедансных характеристик, получаемых при прохождении электрического тока, применялся двухэлектродный метод с использованием параллельных электродов. Между двумя электродами располагался исследуемый образец, через который пропускали электрический ток и записывали значения электрического импеданса.

В качестве объекта исследования использовался головной мозг кролика.

Результаты: Данные измерений импедансных характеристик целого мозга свидетельствуют, что коэффициент звукопоглощения на низких частотах составляет 0,68 и с ростом частоты плавно уменьшается до значения 0,43. Анализ результатов измерения электрического импеданса и последующего расчета коэффициента потерь указывает, что диапазон изменения коэффициента потерь на частоте 1 кГц, по всем животным, составил от 0,04 до 0,07, а на частоте 100 кГц – от 0,06 до 0,09.

Выводы: При помощи разработанных методов измерения получены акустические и электрические импедансные характеристики органов и тканей биообъектов, которые целесообразно использовать для разработки физико-математической модели взаимодействия звуковых и электромагнитных волн с организмом человека.

Ключевые слова: импеданс, коэффициент потерь, коэффициент поглощения, удельное сопротивление, акустический импеданс, электрический импеданс, двухмикрофонный метод, двухэлектродный метод, головной мозг, кролики

Поступила: 01.12.2016. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, средний уровень влияния окружающей среды на здоровье населения достигает 17–20 %, из них 16 % заболеваемости обусловлено акустическим загрязнением среды обитания. Научно-технический прогресс, развитие и внедрение новых технологий ведут к возрастанию энерговооруженности и, как следствие, повышенному уровню шума и электромагнитного поля (ЭМП), сопровождающих человека в его повседневной жизни как на производстве, так и в быту. В связи с невозможностью проведения радикальных мероприятий по снижению уровней шума и ЭМП в источнике образования имеется насущная необходимость в разработке медико-технических мероприятий по защите населения от вредного влияния указанных физических факторов окружающей среды.

Для эффективной защиты человека необходимо знать физический механизм воздействия звуковых и ЭМП. Однако до сих пор нет общепринятых моделей взаимодействия звуковой волны с организмом человека, неизвестен физический механизм, приводящий к нарушению здоровья человека, находящегося в акустически неблагоприятных условиях. Существуют лишь разрозненные зависимости вероятности специфических и неспецифических заболеваний от сверхнормативного действия шума и ЭМП.

Для определения физического механизма воздействия звуковых и электромагнитных (ЭМ) полей, а также последующего моделирования необходимо иметь данные об импедансных характеристиках основных органов (головной мозг, легкие, печень, почки и т.д.) и тканей экспериментальных животных и человека во всем частотном диапазоне. Использование ряда животных позволит верифицировать и достоверно экстраполировать данные на человека.

Результаты измерений импедансных характеристик, т.е. граничные условия, будут положены в основу физико-математической модели взаимодействия звуковых и ЭМ волн с организмом человека, что позволит обосновать и разработать гипотезу механизма комбинированного воздействия. Знание механизма воздействия позволит целенаправленно формировать защитные мероприятия для профилактики и лечения различных болезней, вызванных негативным воздействием физических факторов. Математическая модель необходима для использования в целях диагностики состояния организма, а также для технико-экономических обоснований разрабатываемых средств защиты от техногенных факторов физической природы.

Материал и методы

Измерения акустического и электрического импеданса осуществлены на кроликах. В качестве биообразцов использовался целикомый мозг. Всего по от-

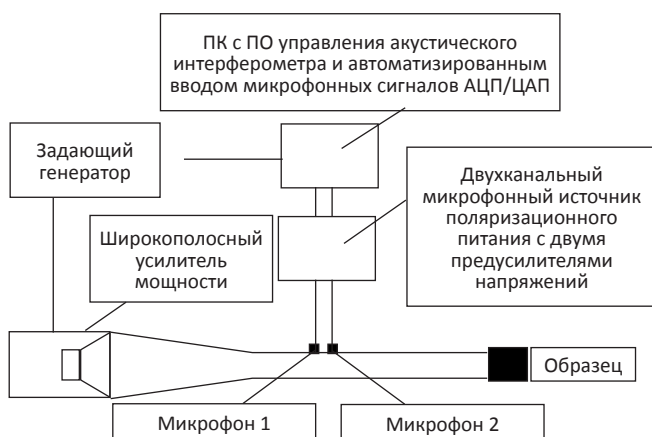


Рис. 1. Структурная схема интерферометра для измерения акустического импеданса биологических образцов

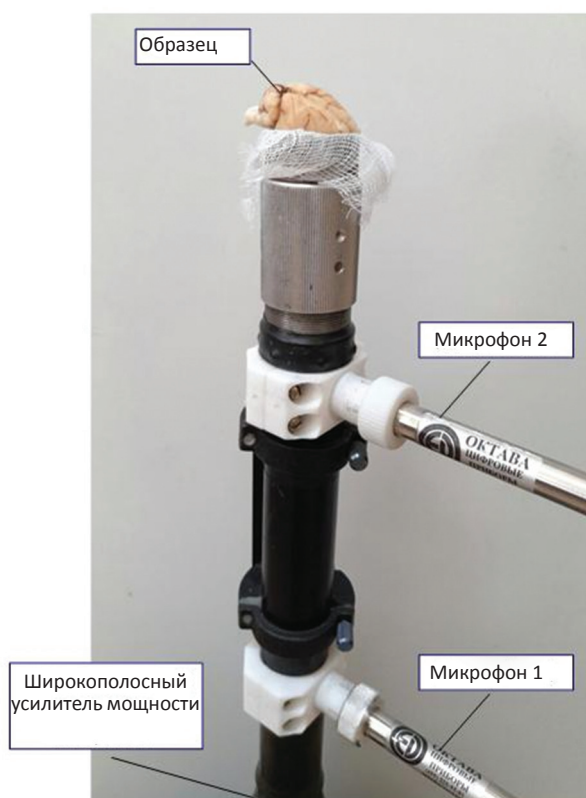


Рис. 2. Волновод для измерения акустического импеданса биологических образцов

работанной методике были проведены исследования на 15 кроликах.

После декапитации головы кролика извлекали головной мозг, и все необходимые процедуры осуществляли в течение 10–20 мин после вскрытия.

Для измерения коэффициента поглощения звуковой энергии была применена разработанная нами технология, основанная на использовании 2-микрофонной техники измерений в интерферометре. Интерферометр представлял собой излучатель, к которому подсоединялся концентратор звука (рупор), а с другой стороны рупора устанавливался волновод. В

качестве излучателя использовался громкоговоритель, установленный в герметичную коробку. К окончанию волновода пристыковывается объект исследования (исследуемый орган биообъекта). На рис. 1 и 2 представлена схема интерферометра и разработанный интерферометр для измерения акустического импеданса биологических образцов.

Измерение импедансных характеристик исследуемых образцов производилось на основе авторской версии 2-микрофонной методики [1–4]. Суть метода двух микрофонов заключается в следующем. Двумя стандартными микрофонами, установленными стационарно на боковой поверхности интерферометра, измеряют уровни звукового давления и разность фаз между ними. По этим данным рассчитываются комплексный коэффициент отражения и компоненты импеданса исследуемого образца, размещенного на конце интерферометра. Алгоритм расчета получен на основании точного решения уравнения распространения падающей и отраженной от препятствия звуковой волны.

Помимо измерения коэффициента поглощения звуковой энергии целого мозга также были получены данные коэффициента потерь тканей, которые рассчитываются как отношение поглощенной электрической мощности к мощности зондирующего тока.

Для получения импедансных характеристик, получаемых при прохождении электрического тока, был разработан стенд, состоящий из измерительного оборудования (RLC-измеритель) и измерительной камеры. Измерительная камера представляет собой корпус, рабочий стол для размещения объекта, подвижной крышки и 2 плоских электрода размерами 1×1 см. На рис. 3 и 4 представлены схема и созданная измерительная камера. На рис. 4 изображен исследуемый образец (головной мозг кролика), расположенный в измерительной камере, которая выполнена из прозрачного органического стекла.

Электроды монтировались в рабочий стол и подвижную крышку таким образом, чтобы объект находился между двумя электродами. Измерения проводились на частоте 1, 10 и 100 кГц. Выбор частот обусловлен тем, что для определения структуры образца и его состояния используется диапазон частот 0,1–10 кГц (α -дисперсия) [5, 6]. При измерении в мегагерцовом диапазоне импеданс характеризует не структуру всего образца, а состояние его внутренних компонентов (β -дисперсия). Также следует отметить, что при снижении рабочей частоты ниже 1 кГц проявляется большая погрешность, обусловленная поляризационными явлениями на электродах.

Измерения электрического импеданса на каждой частоте проводили три раза. Расчет коэффициента потерь велся по всем (трем) измерениям на всех частотах, после чего рассчитывалось среднее значение для каждой частоты и каждого объекта.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют методы определения биоакустического импеданса – частотно-зависимых характеристик по-

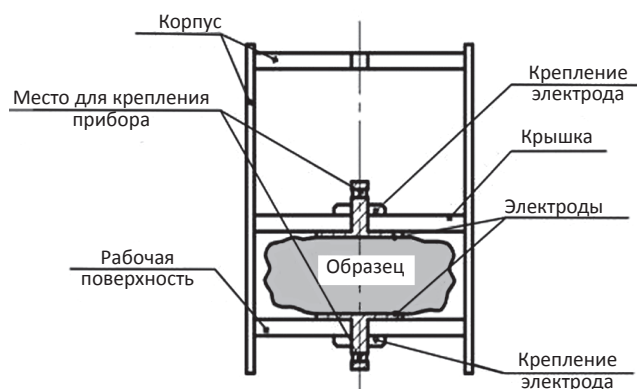


Рис. 3. Структурная схема измерительной камеры для стенда по измерению электрических импедансных характеристик биологических образцов

глощения звуковых волн органов и тканей в диапазоне низких и слышимых частот, также отсутствуют данные о скорости распространения звука в них. Такие методы описаны лишь для ультразвуковых частот.

Поглощение звуковой энергии происходит за счет трения и сопутствующих необратимых термодинамических процессов. Механизм превращения звуковой энергии в тепловую для разных материалов несколько отличается. В пористых и волокнистых материалах потери происходят за счет трения колеблющегося воздуха о стенки узких каналов и пор. В материалах с упругим скелетом, кроме того, – за счет внутреннего трения в каркасе при его соколебаниях. При колебаниях тонких панелей – также благодаря внутреннему трению в материале. В резонансных системах – за счет трения в горле резонатора. В конечном итоге звуковая энергия превращается в тепло, а её частотная зависимость полностью определяется характеристикой поглощающего материала. В биообразцах поглощение звука происходит за счет колебательного движения и обусловлено скоростью распространения звуковой волны. Любые неоднородности в биоматериале вызывают изменение частотной зависимости коэффициента поглощения. Поэтому при изучении мозговых травм, когда в зависимости от степени поражения в структурах мозга образуется инфильтрат или какая-либо другая неоднородность, частотно-зависимые характеристики коэффициента поглощения должны изменяться.

Все измерения проводились в двух стандартных диапазонах частот при нормальном падении звуковой волны. Отрабатывались способы размещения образцов в волноводе. Было апробировано несколько вариантов крепления. На первоначальном этапе исследования биообразец помещался в вертикально установленный волновод на поверхность крупноячеистой сетки, к окончанию волновода крепили специально изготовленную перфорированную панель, которая обладает свойством полного поглощения инфразвуковых и низких частот в диапазоне от 5 до 200 Гц. Коэффициент поглощения панели в этом диапазоне составляет 0,99–0,90. Такая схема исследования предполагала, что в волноводе после биообразца будет формироваться

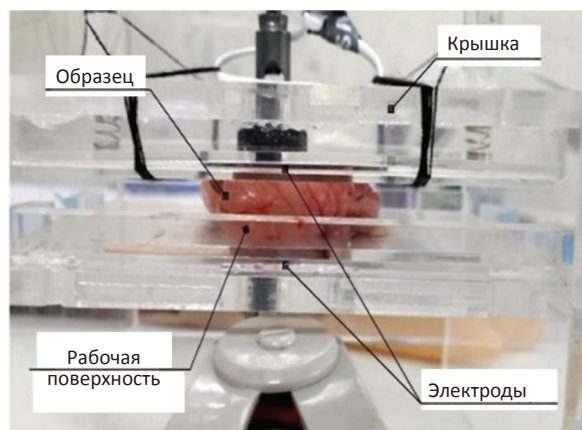


Рис. 4. Измерительная камера для стенда по измерению электрических импедансных характеристик биологических образцов

плоская звуковая волна, что имитирует идеальные условия дальней зоны, или «бегущей» волны, т.е. полное отсутствие отраженных волн. Отсутствие отраженных волн делает эксперимент чище, и первоначально считалось, что создание таких условий позволит получить объективные показатели акустического импеданса.

При другой схеме эксперимента вместо поглотителя на окончании волновода закрепляли жесткое дно. В этом случае в волноводе формируется прямая и отраженная волна, а компоненты импеданса образца определяются специальной компьютерной программой по сигналам от двух микрофонов. При использовании жесткого дна биообразцы размещали двумя способами: 1) на крупноячеистой сетке с образованием неконтролируемого зазора между образцом и жестким дном; 2) непосредственно на жестком дне и отсутствием такого зазора. В окончательном варианте были проведены исследования с волноводом, когда биообразец размещали на срезе волновода, т.е. были убраны все элементы крепления, в которых могли формироваться возможные неплотности, приводящие к образованию паразитных ёмкостей. При такой схеме расположения биообразцов получены минимальные разбросы результатов измерений.

Результаты и обсуждение

Результаты измерения коэффициента поглощения звуковой энергии целого мозга, зарегистрированные у 15 кроликов, приведены на рис. 5. Максимум акустического коэффициента поглощения мозга кролика, в среднем, зарегистрирован на частоте 160–180 Гц и достигает 0,7. Затем с ростом частоты коэффициент поглощения падает и на частоте 760 Гц равен, в среднем, 0,43. Можно отметить, что разброс в показаниях максимален в диапазоне частот до 240 Гц. Коэффициент вариации изменяется от 23 до 10 %. На частотах выше 300 Гц коэффициент вариации составляет менее 5 %. Низкое значение коэффициента вариации свидетельствует о достаточно точных и достоверных данных.

Различие в величинах разброса между низкими частотами по сравнению с разбросами на средних и

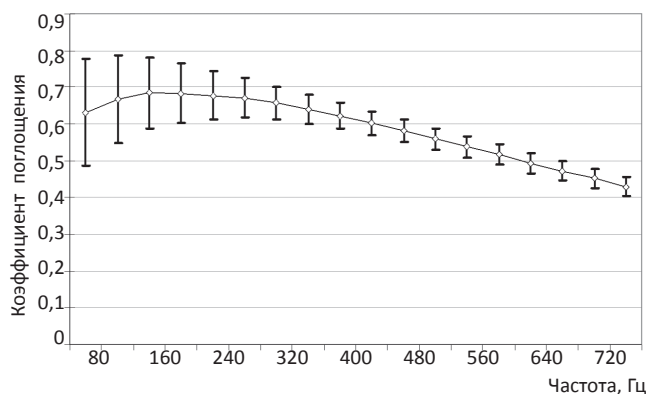


Рис. 5. Средние значения коэффициента поглощения звуковой энергии в целом мозге кроликов

высоких частотах достигает 2–4 раза. Такая разница вызвана методическими погрешностями. В первую очередь, это связано с тем фактом, что волновод имеет круглую форму с диаметром 3,3 см, а целиковый мозг кролика по форме напоминает в большей степени эллипсоид. Невозможно целиковым мозгом кролика полностью перекрыть круглую поверхность сечения волновода, всегда будут зазоры, которые и вносят элемент неопределенности на низких частотах. На более высоких частотах это обстоятельство уже не так значительно влияет на погрешность измерения.

Наличие максимума на частотах 160–180 Гц не соответствует теоретическим представлениям. С помощью дополнительных опытов с небиологическими образцами удалось установить, что этот максимум вызван иррегулярной геометрической формой целикового мозга кролика. В зависимости от положения небольших углублений в мозговой ткани и прочих неровностей и возникает максимум коэффициента поглощения. Т.е. это также методическая погрешность, которая характеризует, скорее, степень перекрытия сечения волновода и форму поверхности контакта звуковой волны с мозгом.

В данной серии экспериментов также оценивались изменения значений акустических характеристик головного мозга кроликов со временем. Первые измерения были произведены спустя 10–15 мин после извлечения мозга, вторые измерения – через 20 мин, третьи – через 1 ч. Можно отметить, что средние значения практически идентичны, начиная с частот от 300 Гц и выше. Есть небольшие отклонения в показаниях на низких частотах. По прошествии времени коэффициент поглощения на низких частотах увеличивается от 0,65 до 0,75.

В результате анализа результатов измерения электрического импеданса и последующего расчета коэффициента потерь получились следующие средние значения при стандартном отклонении 0,01. На частоте 1 кГц среднее значение коэффициента потерь составляет 0,057, на 10 кГц – 0,064, на 100 кГц – 0,075. На рис. 6 представлены средние значения по 20 животным (отмечены жирной линией). Как следует из рис. 6, коэффициент потерь с ростом частоты имеет тенденцию

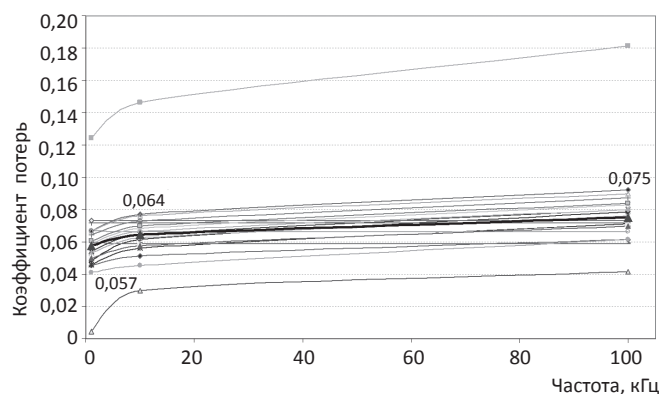


Рис. 6. Изменение коэффициента потерь для целого мозга кролика в зависимости от частоты

к увеличению. Диапазон изменения коэффициента потерь на частоте 1 кГц, по всем животным, составил от 0,04 до 0,07, а на частоте 100 кГц – от 0,06 до 0,09. Погрешности измерения коэффициента потерь низкие, что позволяет оценивать структурные изменения в мозговой ткани кроликов.

Заключение

С помощью разработанных методов и стендов становится возможным получить акустические и электрические импедансные характеристики органов и тканей биообъектов, которые впоследствии целесообразно использовать при создании физико-математической модели взаимодействия звуковых и ЭМ волн с организмом человека.

Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного бюджетного задания ФМБА России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драган С.П., Лебедева И.В. Определение акустических характеристик в трубах с помощью двух микрофонов // Измерительная техника. 1988. № 8. С. 52–58.
2. Драган С.П., Лебедева И.В. Определение интенсивности плоской звуковой волны // Акустический журнал. 1992. № 2. С. 174–178.
3. Драган С.П., Богомолов А.В., Ерофеев Г.Г. Прибор для измерений акустического импеданса среднего уха. Патент на изобретение RU № 2572156. 27.12.2015.
4. Драган С.П., Богомолов А.В., Ерофеев Г.Г. Устройство для импедансных исследований функции внешнего дыхания. Патент на полезную модель RU № 148484, 31.07.2014.
5. Березовская Г. Е., Корытный В. С. Роль приэлектродных поляризационных процессов при измерении электропроводности биологических объектов // Биофизика. 1968. Т. 13. № 3. С. 524–528.
6. Тихомиров А.М. Импеданс биологических тканей и его применение в медицине. – Росс. гос. мед. ун-т. 2006. 12 с.

Для цитирования: Драган С.П., Прокофьева А.С., Григорьев О.А., Кондратьева Е.А., Котляр-Шапилов А.Д., Комаров Д.Б. Экспериментально-теоретические исследования закономерностей электроакустических импедансных характеристик головного мозга биологических объектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 78–82. DOI: 10.12737/article_5a85590374b453.27924374

Experimental-Theoretical Research of Laws and Electroacoustic Impedance Characteristics of the Brain of Biological Objects

S.P. Dragan, A.S. Prokofyeva, O.A. Grigoriev, E.A. Kondratyeva, A.D. Kotlyar-Shapiro, D.B. Komarov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.
E-mail: as.prokofieva@fmbcfmba.ru

S.P. Dragan – Leading Researcher, Dr. Sc. Tech.; A.S. Prokofyeva – Junior Researcher; O.A. Grigoriev – Head of the Dep, Dr. Sc. Biol., Member of the Scientific Advisory Committee of the International Electromagnetic Project of the WHO; E.A. Kondratyeva – Engineer-Researcher; A.D. Kotlyar-Shapiro – Engineer-Researcher; D.B. Komarov – Engineer-Researcher

Abstract

Purpose: To determine frequency-dependent impedance characteristics of the brains of the experimental animals.

Material and methods: The developed by us 2-microphone interferometer technology was used in the acoustic impedance characteristics determination. The two standard microphones mounted stationary on a lateral surface of the interferometer measure the sound pressure levels and the phase difference between them. According to these data, the complex reflection coefficient and the impedance components of the test sample mounted on the end of the interferometer are calculated.

The electrical impedance characteristics were measured by two electrodes method with the usage of parallel electrodes. The sample was placed between two electrodes and values of electrical impedance were detected by the electric current flowing through them.

The object of the investigation was the rabbit brain.

Results: The maximum acoustic absorption coefficient of the rabbit's brain, on average, is registered at a frequency of 160–180 Hz and reaches 0.7. Then, as the frequency increases, the absorption coefficient decreases and at an average frequency of 760 Hz is 0.43. It can be noted that the spread in the data is maximum in the frequency range up to 240 Hz. The coefficient of variation varies from 23 to 10 %. At frequencies above 300 Hz, the coefficient of variation is less than 5 %. A low value of the coefficient of variation indicates a sufficiently accurate and reliable data.

The difference in the magnitude of the spread between low frequencies in comparison with the spreads at medium and high frequencies reaches 2–4 times. This difference is caused by methodological errors. First of all, this is due to the fact that the waveguide is round with a diameter equal to 3.3 cm, and the whole brain of the rabbit resembles in a greater degree an oval. It is impossible for the rabbit's whole brain to completely cover the circular surface of the waveguide section, there will always be gaps that bring in an element of uncertainty at low frequencies. At higher frequencies, this circumstance no longer affects the measurement error significantly.

The presence of a maximum at frequencies of 160–180 Hz does not correspond to theoretical concepts. With the help of additional experiments with non-biological samples, it was possible to establish that this maximum is caused by an irregular geometric shape of the rabbit's whole brain. Depending on the position of small dimples in the brain tissue and other irregularities, the maximum of the absorption coefficient appears. Those it is also a methodological error that characterizes rather the degree of overlapping of the waveguide section and the contact surface of the sound wave with the brain.

In this series of experiments, it was also estimated how the values of the acoustic characteristics of the brain of rabbits vary with time. The first measurements were made 10–15 minutes after the extraction of the brain, the second measurement after 20 minutes, the third after 1 hour. It can be noted that the average values are almost identical starting from frequencies from 300 Hz and higher. There are small deviations in the readings at low frequencies. Over time, the absorption coefficient at low frequencies increased from 0.65 to 0.75.

The analysis of the electrical impedance characteristics and loss factor calculations indicates that the range of the loss factor variation at a frequency of 1 kHz, for all experimental animals ranges from 0.04 to 0.07 and at a frequency of 100 kHz – from 0.06 to 0.09.

Conclusion: The represented measuring systems allow obtaining the necessary acoustic and electrical impedance characteristics of biotissues; these data are important for the physical and mathematical modelling of the sound and EM waves' interaction with the human body.

Key words: *impedance, loss coefficient, absorption coefficient, resistivity, acoustical impedance, electrical impedance, 2-microphone technology, two electrodes method, brain, rabbits*

REFERENCES

1. Dragan SP, Lebedeva IV. Determination of acoustic characteristics in pipes using two microphones. *Izmeritelnaya Tekhnika* ('Measurement Techniques'). 1988(8):52–58. (In Russian. English abstracts. PubMed)
2. Dragan SP, Lebedeva IV. Determination of the intensity of the flat sound wave. *Akusticheskij Zhurnal* ('Acoustic Journal'). 1992(2):174–178. (In Russian. English abstracts. PubMed)
3. Dragan SP, Bogomolov AV, Erofeev GG. Device for measuring the acoustic impedance of the middle ear. Patent for invention RU № 2572156. 27.12.2015. (In Russian)
4. Dragan SP, Bogomolov AV, Erofeev GG. Device for impedance studies of respiratory function. The patent for utility model RU No. 148484, 31.07.2014. (In Russian)
5. Berezovskaya GE, Korytnyj VS. The role of near-electrode polarization processes in the measurement of electrical conductivity of biological objects. *Biofizika* ('Biophysics'). 1968;13(3):524–528. (In Russian. English abstracts. PubMed)
6. Tikhomirov AM. Impedance of biological tissues and its application in medicine. – Russian State Medical University. 2006. 12 pp. (In Russian)

For citation: Dragan SP, Prokofyeva AS, Grigoriev OA, Kondratyeva EA, Kotlyar-Shapiro AD, Komarov DB. Experimental-Theoretical Research of Laws and Electroacoustic Impedance Characteristics of the Brain of Biological Objects. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(1):78–82. (In Russ.).

DOI: 10.12737/article_5a85590374b453.27924374

И.Г. Тарутин**«РАДИАЦИОННАЯ ГИГИЕНА» Л.А. ИЛЬИН, И.П. КОРЕНКОВ, Б.Я. НАРКЕВИЧ. –
Москва: ИГ «ГЭОТАР-Медиа». 2017. 416 с.**

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Белоруссия

И.Г. Тарутин – гл.н.с., д.т.н., проф

Поступила: 20.11.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Применение радиоактивных веществ и источников ионизирующих излучений быстро растет в различных областях деятельности человечества всех стран мира. Техногенный прогресс цивилизации уже не может обойтись без развития радиационных технологий. В то же время эти технологии без жесткого контроля могут оказывать опасное влияние как на здоровье лиц, занятых на работах с излучением, так и на здоровье населения, подвергающегося его воздействию. Изучение вредного влияния на человека ионизирующих излучений является предметом самостоятельной научной комплексной дисциплины «Радиационная гигиена». Она имеет несколько направлений: дозиметрию, радиобиологию, теорию и методологию регламентирования уровней допустимого облучения и санитарно-организационное направление, разрабатывающее меры противорадиационной защиты.

Учебное пособие «Радиационная гигиена», выпущенное в 2017 году коллективом самых опытных специалистов Российской Федерации академиком Л.А. Ильиным и профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, посвящено рассмотрению самых современных знаний и накопленного за многие годы опыта защиты персонала и населения от вредного воздействия ионизирующих излучений на состояние здоровья человека. Нужно обязательно отметить гигантский объем излагаемого материала. Рассмотрены все аспекты радиационной гигиены, чего нельзя встретить ни в каких других учебниках и руководствах по изучению данной науки.

Рассмотрим содержание данного учебника подробнее. Учебник содержит три основных раздела: теоретические основы радиационной гигиены, гигиена труда при работе с источниками ионизирующего излучения и основы радиационной защиты населения, которые в сумме включают 18 глав.

Теоретический раздел включает в себя очень полезную главу «История развития радиационной гигиены», которая вводит молодое поколение врачей и студентов в профессию. Авторы книги лично участвовали в создании этой научной дисциплины, поэтому изложение их во многом личного опыта только повышает ценность учебника. Включение в книгу главы 2 «Элементы радиационной физики» является естественным, поскольку без знания основ взаимодействия излучения с веществом, а также базовых дозиметрических величин, невозможно профессионально заниматься радиационной гигиеной. Главы 3 и 4 посвящены основам биологического действия радиации на человека, а также фундаментальным основам регламентации этого

действия. Подробно рассмотрены первичные процессы при действии ионизирующего излучения, действие его на клетку, на многоклеточные организмы, мутагенное действие, особенности действия излучения на теплокровных животных, на человека. Материал изложен очень подробно, чего не встречалось ранее в других руководствах.

Четвертая глава посвящена, в основном, проблемам исследования влияния малых доз радиации на человека. Проблема проявления стохастических эффектов облучения людей в малых дозах существует много лет и до сих пор является предметом споров о величинах абсолютных и относительных рисков возникновения раков и генетических повреждений, в том числе приемлемых. Авторы очень подробно и красиво рассмотрели эти проблемы. В этой же главе рассмотрен вопрос действия радиации на биоту. В старых руководствах по радиационной гигиене этот вопрос практически не обсуждался.

В целом, эффекты воздействия ионизирующих излучений на биологические объекты рассмотрены в первом разделе учебника с исчерпывающей тщательностью и полнотой.

В главе 5 подробнейшим образом рассмотрена гигиеническая регламентация облучения человека. Рассмотрены дозовые пределы и принципы радиационной защиты практически при всех видах облучения – внешнего и внутреннего, природного в производственных условиях, радона в зданиях, в воде, медицинского облучения населения, а также в условиях радиационной аварии. Материал, изложенный на 28 страницах, позволяет практически не использовать для работы различные справочники и рекомендации.

Вторая часть учебника посвящена гигиене труда при работе с источниками ионизирующего излучения. Учитывая, что персонал, работающий в условиях воздействия ионизирующего излучения, постоянно растет, в 6 главе приводится большой объем данных по классификации и категоризации радиационных источников, как закрытых, так и открытых. Это очень важный элемент учебного процесса – изучение классификации и категоризации – для начинающих изучать радиационную гигиену. Вообще говоря, в книге нет не очень важных разделов. Тем она отличается от чисто научных монографий, посвященных каким-то отдельным разделам любой науки. Такое широкое рассмотрение всех проблем радиационной гигиены делает эту книгу не только учебником, но и энциклопедией этой очень важной, но и очень непростой науки.

Подробно обсуждаются в 6 главе проблемы защиты при работе с источниками излучения, области их применения в народном хозяйстве, медицине, научных исследованиях. Обсуждаются технологии применения закрытых источников, их характеристики и необходимые защитные мероприятия. Также подробно рассмотрены технологии применения и меры защиты от воздействия открытых источников излучения в лабораториях различного профиля и различных классов, в медицине, в сельском хозяйстве. Обсуждены и требования к строительству и эксплуатации помещений для работы с открытыми радионуклидами, средства индивидуальной радиационной защиты, санитарно-гигиенические средства и правила личной гигиены при работе в этих условиях.

7 глава посвящена гигиене труда при использовании источников ионизирующих излучений в медицине. В первой части главы рассмотрены принципы применения радиоактивных веществ в рентгенологии, ядерной медицине и лучевой терапии и используемое при этом оборудование. Во второй части рассмотрено проектировочное и организационное обеспечение гигиены труда персонала, занятого медицинским облучением. Третья часть посвящена радиационной безопасности персонала. В целом материал, посвященный медицинскому облучению, появился впервые в руководствах по радиационной гигиене, и в этом учебнике может служить достаточно хорошим введением в изучение врачами и студентами этого направления.

Главы 8 и 9 посвящены гигиене труда при работе персонала в отраслях народного хозяйства. Это и дефектоскопия, и урановые рудники, и атомные электростанции, и переработка урана на специальных производствах, и радиохимическое производство, и многое другое. Глава 9 посвящена выводу из эксплуатации радиационно опасных объектов. Исключительно важные разделы учебника рассматривают работы с ионизирующими излучениями, затрагивающие большое количество работников, имеющих дело со сложнейшими и крайне опасными технологиями. Авторы правильно уделили в учебнике большое внимание именно этой сфере труда и особенностям обеспечения радиационной безопасности занятых работников.

Часть 3 рассматривает большое количество проблем радиационной защиты населения. Авторы правильно построили изложение материала, начиная с природного радиационного фона (глава 10). Все остальные техногенные воздействия на население только увеличивают дозы, им получаемые. Очень логично выглядит дальнейшее изложение материала. Исключительно важные и полезные сведения приводятся в главе 11, которые до сих пор были мало известны широким слоям специалистов по радиационной гигиене. Материал четко построен в изложении, затрагивает широкий спектр сведений по структуре и характеристикам наиболее значимых для человека выпадающих радионуклидов в воздухе, воде, почве. Особое внимание авторы уделили радиоактивному загрязнению окружающей среды в результате тяжелых

радиационных аварий на атомных электростанциях, предприятиях добычи и переработке урановой руды, на атомных подводных лодках.

В главе 12 приводятся сведения о миграции радионуклидов искусственного происхождения в окружающей среде. Здесь подробно рассмотрены вопросы переноса радиоактивных газов и аэрозолей в атмосферном воздухе, радионуклидов в почве и миграция их в наземную флору и фауну, а также в открытых водоёмах и подземных водах. Материал изложен очень системно и понятно.

Глава 13 посвящена радиационным авариям. В первой части главы рассмотрены аварии, не связанные с эксплуатацией атомных электростанций, подробное их описание и медицинские результаты этих аварий. Приведены организационные вопросы расследования и ликвидации таких аварий и профилактики их возникновения. Большое внимание уделено авариям при медицинском облучении. Очень хорошо изложен материал по авариям на объектах атомной энергетики и промышленности. Основное внимание обращено на радиационные аварии в Чернобыле и Фукусиме.

В конце главы подробно рассмотрен совершенный новый и очень важный аспект радиационной гигиены, посвященный предотвращению и ликвидации последствий радиоактивного заражения территорий в результате радиологического и ядерного терроризма.

Вся глава 13 содержит прекрасно написанный материал, подробно, четко и будет с большим вниманием изучаться студентами и специалистами по радиационной гигиене.

Примыкает к главе 13 глава 14, в которой рассмотрены организационные мероприятия при ликвидации последствий аварии на объекте ядерного топливного цикла. В ней изложены современные подходы к организации работ по ликвидации таких аварий, учитывающие опыт, полученный при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Приведены порядки принятия решений и проведения профилактических и защитных мер на различных этапах аварии. Материал крайне полезен для работы управляющих структур, как общегосударственных, так и региональных в зонах, где расположены рассматриваемые объекты.

В главе 15 подробно рассмотрены принципы и технологии обращения с радиоактивными отходами, их переработки и изоляции. Обращено внимание на специализированное обращение с РАО в ядерной энергетике и в ядерной медицине. Материал изложен профессионально и с высоким качеством.

В главе 16 рассмотрены вопросы радиационной безопасности пациентов при медицинском облучении. Основное внимание в главе уделено рентгенодиагностическим исследованиям, что вполне обосновано, поскольку задача уменьшения поглощенных доз до минимально возможных значений является очень важной с точки зрения предотвращения возникновения у пациентов стохастических эффектов в будущем. Оценены риски возникновения этих эффектов. Приведены значения поглощенных доз, получаемых пациентами, в

различных видах исследований, в том числе в компьютерной рентгеновской томографии.

Указано, что в лучевой терапии действуют другие принципы радиационной защиты, а именно максимально возможное снижение доз только на нормальные ткани и органы, окружающие патологические очаги. В лучевой терапии эффективная доза не рассчитывается.

Показаны трудности точного определения поглощенных доз, получаемых пациентами в радионуклидных диагностических исследованиях, а также в радионуклидной терапии. Обсуждается проблема выписки пациентов из отделений ядерной медицины после проведенной им радионуклидной терапии.

Глава 17 посвящена современным уровням облучения человека. Рассмотрены коллективные дозы фонового облучения населения, медицинского облучения, и оценено влияние радиационного фона на здоровье. Приведена очень полезная таблица по оценке вероятностей возникновения радиационно-индуцированных эффектов у населения России в виде числа случаев в год в зависимости от вида источников излучения, достигающих около 10 тыс. случаев.

Последняя глава 18 в учебнике включает в себя требования к контролю выполнения норм радиационной безопасности, обсуждение государственного санитарно-эпидемиологического надзора в области радиационной гигиены, а также частные требования к радиационному контролю в медицинской радиологии, при промышленном применении источников излучения, при выводе из эксплуатации блоков атомной электростанции и АЭС в целом. Материал этой главы очень важен для радиационных гигиенистов Российской Федерации, а также может оказаться полезным специалистам и других стран СНГ.

В Заключении великолепно написанного учебника рассмотрены общие цели и конкретные актуальные задачи дальнейшего совершенствования радиационного обеспечения применения источников ионизирующего излучения для последовательного снижения до социально приемлемого уровня риска техногенного действия на населения и окружающую среду при использовании атомной энергии, а также для предупреждения чрезвычайных ситуаций и аварий на ядерно-физических и радиационно опасных объектах.

В целом рецензируемый учебник «Радиационная гигиена» представляет собой всеобъемлющее руководство по очень важной научно-практической дисциплине. В книге приведено более 90 таблиц и более 20 рисунков, что делает ещё и прекрасным справочником. Рецензент не нашел ни одной сферы деятельности по работе с радиоактивными веществами и источниками ионизирующего излучения, которая бы не была отражена в настоящем учебнике. Большой объем учебника может оказаться трудноватым для восприятия студентами высших учебных заведений, но исключительно полезным для последипломного повышения квалификации врачей и применения ими полученных знаний в их практической деятельности.

Следует поблагодарить авторов за их нелегкий труд по созданию монументального руководства, крайне необходимого для практической деятельности в области применения радиоактивных веществ и источников ионизирующего излучения, и не только в Российской Федерации, но и за её пределами. К сожалению, тираж выпущенного учебника явно недостаточен для такого широкого распространения.

*И.Г. Тарутин
д.т.н., профессор, Минск, Белоруссия*

**Radiation hygiene. L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich. –
Moscow. GEOTAR-Media. 2017. 416 pp.**

I.G. Tarutin

N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus

I.G. Tarutin - Chief Researcher, Dr. Sci. Tech., Prof.

А.Ю. Бушманов**ИТОГИ РАБОТЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ». ОТРАСЛЬ ЖДЕТ ПРОРЫВ.****Москва. 7 декабря 2017 г.**

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

А.Ю. Бушманов – первый заместитель генерального директора, д.м.н., проф.

«Ядерная медицина и лучевая терапия: современное состояние и ближайшие перспективы» – такое название для мероприятия, объединившего на одной площадке радиологов, онкологов, диагностов, медицинских физиков и инженеров из разных городов России и зарубежных стран выбрано не случайно. Несмотря на то, что радионуклидные препараты, протонная терапия и другие методы ядерной медицины и лучевой терапии уже давно используются в мировой клинической практике, развитие этой отрасли в России значительно отстает от США и Японии – стран, лидирующих в этом направлении. А, между тем, в России с успехом налажено производство сырьевых радиоактивных изотопов медицинского назначения.

Поле применения радиоактивных изотопов в медицине – самое широкое, но более всего методы ядерной медицины развиты в онкологии, кардиологии, неврологии. Так, мирный атом помогает вовремя выявить онкологические заболевания, в том числе метастазы, недоступные другим методам диагностики, а также проблемы с сердцем и сосудами. Тем не менее, ни доказанная эффективность методик, ни успешная практика их применения не отменяют острых проблем отрасли. Среди них – нехватка всесторонне подготовленных специалистов. В этих условиях международная конференция в России стала настоящим плацдармом для обмена опытом, мощным стимулом для прорыва и взлёта.

Событие в Москве объединило более 400 участников, среди которых были представители разных научных направлений из нескольких зарубежных стран. Специалисты-медики, физики-ядерщики, инженеры, диагносты обсудили актуальные вопросы, касающиеся перспектив применения ядерной медицины и лучевой терапии в клинической практике, среди которых – использование радиофармпрепаратов, протонная и ионная терапия, брахитерапия и радионуклидная терапия, химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение. Кроме того, делегаты затронули проблемы профессионального образования медицинских физиков и врачей, вопросы организации работы высокотехнологичных онкорadiологических центров.

На пленарном заседании докладчиками из НМИЦ радиологии Минздрава России были обозначены перспективы развития ядерной медицины в России.

Своим опытом поделились эксперты из Германии и Белоруссии. Большой интерес вызвал рассказ о создании исследовательского центра трансляционной медицины в НИЯУ МИФИ. Ключевое место на мероприятии заняла презентация Федерального высокотехнологичного центра медицинской радиологии ФМБА России. Это уникальное медицинское учреждение, расположенное в городе Димитровграде Ульяновской области, объединяет ведущие направления медицинской радиологии. Основная цель его создания – оказание высокотехнологичной медицинской помощи людям, страдающим от рака, заболеваний сердечно-сосудистой системы и неврологических заболеваний. В год Центр сможет принять более 20 тыс. пациентов. Кроме того, на его базе будут готовить высококвалифицированных специалистов в области ядерной медицины.

Первая секция была посвящена клиническим аспектам лучевой терапии в онкологии. Вторая – научным и организационным проблемам создания и эффективного использования высокотехнологичных онкорadiологических центров. Новые технологии и гарантии качества в ядерной медицине и лучевой терапии обсудили в рамках работы третьей секции. Борьбе с раком при помощи радиофармпрепаратов, химиолучевой, протонной и ионной видов терапии была посвящена работа четвертой, пятой и шестой секций соответственно. Осложнения при лучевой терапии делегаты обсудили на седьмой секции. Брахитерапия и радионуклидная терапия стала темой восьмой секции. Наконец, девятая секция послужила площадкой для обмена опытом по подготовке и повышению квалификации медицинских физиков и врачей в области радиационной онкологии и ядерной медицины.

Символично, что встреча радиологов, онкологов и медицинских физиков в Москве состоялась в год 70-летнего юбилея ФМБА России. Образовательная и научно-практическая ценность события неоспорима.

Организаторы события – Федеральное медико-биологическое агентство, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Кафедра онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

**The Outcomes of the International Conference “Nuclear Medicine and Radiation Therapy”.
Industry Is Waiting for a Breakthrough. Moscow, December 7, 2017****A.Yu. Bushmanov**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

A. Yu. Bushmanov – First DepDr. Sci. Med., Prof.

К 90-ЛЕТИЮ Л.А. ИЛЬИНА

Леонид Андреевич Ильин родился 15 марта 1928 г. В 1953 г. окончил с отличием Военно-морской факультет Первого Ленинградского медицинского института им. И.П. Павлова. Служил на Черноморском флоте начальником медицинской службы боевого корабля, затем в 1955 г. организовал первую на ЧФ радиологическую лабораторию. После демобилизации с 1958 по 1961 г. работал старшим научным сотрудником в радиобиологическом отделе одного из НИИ Военно-Морского Флота (г. Ленинград).

Принимал участие в испытаниях ядерного оружия на Новой Земле и Семипалатинском полигоне.

С 1961 по 1968 гг. был руководителем лаборатории радиационной защиты и заместителем директора по научной работе Ленинградского НИИ радиационной гигиены.

С 1968 г. профессор Л.А. Ильин в 40-летнем возрасте возглавил крупнейший в мире научный центр в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности – Институт биофизики МЗ СССР, которым он руководил в течение 40 лет. За заслуги перед государством в 1977 г. Институт биофизики был награжден орденом Ленина.

В настоящее время академик Л.А. Ильин – почётный президент ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (объединенного ГНЦ РФ Института биофизики ФМБА России и клинической больницы №6 ФМБА России).

Основные научные интересы Л.А. Ильина посвящены вопросам токсикологии радиоактивных продуктов деления урана и плутония и разработкам медицинских средств защиты от их воздействия на организм; созданию лекарственных препаратов и медико-биологических систем защиты от гамма- и гамма-нейтронного излучения. Разработанные под его руководством лекарственные препараты и системы защиты широко внедрены в атомной промышленности, атомном подводном флоте и в ракетных войсках стратегического назначения. Многие из этих разработок проверены в реальных условиях Семипалатинского полигона, где Л.А. Ильин был научным руководителем соответствующих радиобиологических опытов.

Как участник работ на двух атомных полигонах СССР он является ветераном подразделений особого риска.

Академик Ильин вместе с сотрудниками впервые в мире в 1970 г., т. е. за 16 лет до аварии на ЧАЭС создал «Методические указания для разработки мероприятий по защите населения в случае аварии ядерных реакторов» и обосновал аварийные нормативы облучения людей в этих ситуациях.

В последние годы Леонид Андреевич много внимания уделяет задачам обеспечения безопасности населения и профессионалов в связи с увеличением атомных энергоустановок в стране, созданием плавучих АЭС и проблемам радиологического терроризма.

Кстати, после установления английскими службами с большим опозданием причины отравления Литвиненко именно полонием-210, английские учёные немедленно об-



ратились к Л.А. Ильину с просьбой о консультации. Здесь уместно напомнить, что ещё в 1980 г. Л.А. Ильин вместе с академиком И.В. Петряновым-Соколовым и соавторами опубликовал книгу «Радиационная безопасность при работе с полонием-210», где в частности, были подробно рассмотрены разработанные Л.А. Ильиным и его сотрудниками способы и методы удаления полония-210 из организма.

С первых дней чернобыльской аварии сразу после госпитализации в Институте больных лучевой болезнью, Л.А. Ильин находился в очаге катастрофы, где, будучи научным руководителем работ по защите ликвидаторов и населения, принимал ответственные решения. По поручению Председателя Совета Министров СССР Н.И. Рыжкова он осуществлял координацию медико-биологических и радиационно-гигиенических задач, включая проблемы эвакуации населения. Именно благодаря принципиальному решению Н.И. Рыжкова 2 мая 1986 г. (когда в этот критический момент Николай Иванович находился в Чернобыле) по его команде началась эвакуация населения из 30-км зоны вокруг ЧАЭС, что обеспечило предотвращение радиационных поражений у десятков тысяч жителей этого региона.

В начале мая 1986 г. Рыжков был очень обеспокоен выходящей из под контроля ситуацией в г. Киеве. 7 мая 1986 г. академик Л.А. Ильин и академик Ю.А. Израэль, находившиеся на аварийной ЧАЭС, были приглашены на заседание Политбюро ЦК компартии Украины, где стоял вопрос об эвакуации населения г. Киева. На основании имевшихся у этих учёных дозиметрических данных и сделанных научных прогнозов Л.А. Ильин и Ю.А. Израэль доказали несостоятельность и опасность подобного решения и таким образом предотвратили эвакуацию трехмиллионного населения столицы Украины.

Как известно, прогноз Л.А. Ильина и Ю.А. Израэля и их категорическое возражение против эвакуации г. Киева полностью подтвердились и оправдали себя. Интересная деталь этого, без сомнения, судьбоносного

события. Ночью 7 мая 1986 г. Л.А. Ильин и Ю.А. Израэль свою позицию изложили и подписали в единственном экземпляре документ, который первый секретарь ЦК компартии Украины В.В. Щербицкий назвал документом исторической и особой важности, и при всех членах ПБ ЦК Украины и его авторов положил в свой сейф. Спустя несколько лет после развала СССР во время интервью Ю.А. Израэля японской телекомпания по вопросам Чернобыля, японский корреспондент продемонстрировал Израэлю оригинал (!) этого документа, Ю.А. Израэль снял его ксерокопию (!), а оригинал остался у японцев...

Академик Л.А. Ильин в течение более 30 лет представлял СССР и Российскую Федерацию в Научном Комитете ООН по действию атомной радиации. Дважды избирался в качестве члена Главного комитета Международной комиссии по радиационной защите, которая определяет всю научно-техническую политику в мире в области радиационных проблем и нормирования ионизирующих излучений.

В 1980 г. в Женеве трое отечественных учёных (Е.И. Чазов, Л.А. Ильин, М.И. Кузин) и трое американских учёных (Б. Лаун, Э. Чевин, Г. Миллер) создали международное движение «Врачи против ядерной войны». В 1985 г. это движение было выбрано из числа ста номинантов и удостоено Нобелевской премии Мира. В 1982 и 1984 гг. двумя изданиями на пяти языках вышла книга Е.И. Чазова, Л.А. Ильина, А.К. Гуськовой «Опасность ядерной войны: точка зрения советских учёных-медиков», в которой, в частности, были опубликованы расчётные оценки Л.А. Ильина, впервые доложенные на I конгрессе этого Движения в 1981 г., возможных медицинских последствий термоядерной войны на Европейском континенте от Атлантического океана до Уральских гор. Эти, впервые в мире представленные научные данные, доказали невозможность достижения победы в такой войне. Общеизвестно, что они сыграли большую позитивную роль в формировании политической позиции руководящих кругов ядерных государств, в частности, в США.

Л.А. Ильин – автор и соавтор 20 книг, в том числе таких, как фундаментальные монографии: «Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ», «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры» (после её публикации в 2001 г. уже в 2002 г. она была издана в Японии на родном языке, переведена и издана на английском языке), монография «Реалии и мифы Чернобыля», которая вышла двумя изданиями и опубликована на японском и английском языках. А монография «Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности» (изданной также в США) оказалась настольной книгой учёных и специалистов в Чернобыльской аварии.

Под научной редакцией и при соавторстве Л.А. Ильина издано 4-томное «Руководство по радиационной медицине» объемом в 100 печатных листов, а в 2017 г. – учебник «Радиационная гигиена» в соавторстве с профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, который, по заключению специалистов, должен стать настольной книгой не только для медиков, но и всех учёных и практиков в области радиационной защиты и безопасности.

Со второй половины 2000 по апрель 2013 г. академик РАН Л.А. Ильин занимал пост главного редактора жур-

нала «Медицинская радиология и радиационная безопасность», в настоящее время он член редакционного совета и принимает активное участие в публикационной деятельности журнала.

Когда в США было создано нейтронное оружие, направленное против СССР, Л.А. Ильин в соавторстве с политологом Т.Ф. Дмитричевым опубликовал в 1985 г. книгу под названием «Против нейтронной смерти», в которой подробно рассмотрел поражающее действие нейтронного оружия и доказал его изуверское последствие не только для людей, но и для биосферы.

В 1978 г. Л.А. Ильин был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР, с 1980 по 1984 гг. состоял членом Президиума, а с 1984 по 1990 гг. был вице-президентом АМН СССР.

За научные исследования и практические разработки в области защиты персонала, населения а также личного состава вооружённых сил от воздействия радиации академик Ильин удостоен Ленинской премии, Государственных премий СССР и Российской Федерации и дважды премии Правительства РФ.

В 1988 г. за заслуги в области науки о действии радиации на организм человека и радиационной защиты Л.А. Ильин был удостоен звания Героя Социалистического Труда с вручением ему ордена Ленина и Золотой Звезды.

Л.А. Ильину объявлены в 1998, 2003 и 2014 гг. благодарности Президентов РФ за большой вклад в развитие отечественной науки в области радиационной защиты и за заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу. Л.А. Ильин имеет ведомственные награды Министра здравоохранения, нагрудные знаки Росатома «И.В. Курчатов» 1 степени и «Е.П. Славский».

Будучи членом интеллектуально-делового клуба Н.И. Рыжкова, он награждён орденами Петра Великого I степени и Дмитрия Донского. В 2013 г. стал лауреатом международной премии Андрея Первозванного «Вера и Верность» за выдающийся вклад в развитие отечественной науки, спасение человеческих жизней, многолетний труд в дело укрепления мира.

Академик Л.А. Ильин – признанный мировой авторитет в области радиобиологии и радиационной медицины. Характерной чертой Л.А. Ильина как учёного является его бескомпромиссность в вопросах отстаивания ценностей истинной науки от невежества и сиюминутной конъюнктуры. Проницательность, смелость и принципиальность в принятии решений в сложных экстремальных условиях, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Л.А. Ильину высокий авторитет в международных научных кругах и глубокое уважение его соратников и коллег.

Примите наши поздравления по случаю юбилея и сердечные пожелания крепкого здоровья и активной творческой деятельности.

*Руководство и коллектив ГНЦ РФ ФМБЦ имени
А.И. Бурназяна ФМБА России
Редакционная коллегия и редакционный совет
журнала «Медицинская радиология и радиационная
безопасность»*