

К.В. Котенко, Б.Б. Мороз, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина, А.А. Липенголец,
Т.И. Гимадова, Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, А.В. Лырщикова, И.И. Ерёмин

Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», 123182, Москва, ул. Живописная, 46

Разработана экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи при действии относительно «мягкого» рентгеновского излучения на модифицированной установке РАП100-10 производства ООО «Диагностика-М» (Россия). Модель может быть использована в доклинических исследованиях на мелких экспериментальных животных с целью совершенствования методов лечения местных лучевых поражений, прежде всего в условиях применения клеточной терапии.

Ключевые слова: кожа, рентгеновское излучение, местные лучевые поражения, мезенхимальные стволовые клетки

K.V. Kotenko, B.B. Moroz, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina, A.A. Lipengolz,
T.I. Gimadova, Yu.B. Deshevoy, V.G. Lebedev, A.V. Lyrshikova, I.I. Eremin

Experimental model of severe local radiation injuries of the skin after X-rays

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 46, Zhivopisnay str., Moscow, 123182, Russia

The experimental model of severe local radiation injuries skin under the influence of a relatively soft X-rays on a modified device RAP 100-10 produced by «Diagnostica-M» (Russia) was proposed. The model can be used as pre-clinical studies in small experimental animals in order to improve the treatment of local radiation injuries, especially in the conditions of application of cellular therapy.

Key words: skin, X-ray, local radiation injury, mesenchymal stem cells

Местные радиационные поражения кожи наблюдаются при радиационных авариях и инцидентах с источниками ионизирующих излучений, а также как осложнения после рентгенотерапии и гамма-терапии [2, 7, 9, 10]. Консервативные методы лечения тяжелых местных лучевых поражений являются малоэффективными и нередко требуется оперативное вмешательство. Одним из перспективных методов лечения тяжелых лучевых ожогов может являться клеточная терапия, оптимальные условия применения которой требуют доклинических исследований [4, 8].

Целью работы являлась разработка экспериментальной модели тяжелых местных лучевых поражений кожи при действии относительно «мягкого» рентгеновского излучения, когда не наблюдается поражение нижерасположенных органов и тканей. В настоящее время отсутствуют облучательские установки такого типа для локального облучения мелких лабораторных животных.

Для корреспонденции: Насонова Тамара Алексеевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр, Центра биомедицинских технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: t.anasonova12@yandex.ru

Методика

Облучение проводилось на изготовленной по нашему заказу самозащищенной рентгеновской установке РАП100-10 производства ООО «Диагностика-М» (Россия). Рентгеновский аппарат, используемый в данной установке, способен работать при напряжении на рентгеновской трубке от 30 кВ до 100 кВ и токе трубки от 6,1 мА до 10 мА. Аппарат имеет бериллиевое выходное окно излучения.

В установке предусмотрен подъемный столик для вертикального перемещения облучаемого объекта, система коллимации излучения, позволяющая менять размер поля излучения от 5 до 50 мм на расстоянии 100 мм от излучателя, лазерный указатель центра поля излучения и цифровая видеокамера для наблюдения за животным в процессе облучения (рис. 1 на 2-й странице обложки).

Дозиметрические характеристики установки исследовались с помощью фантома, состоящего из сборки тонких термомюлюминесцентных детекторов ТГЛД-580 [3] и прокладок из фторопласта общей толщиной 30 мм, помещенной в плексигласовый цилиндр. Облучение фантома производилось при напряжении на трубке 30 кВ, токе трубки 6,1 мА, с алюминиевым филь-

тром толщиной 0,1 мм в течение 60 с. Расстояние от источника излучения до поверхности сборки составляло 9 см. Результаты измерений приведены на рис. 2.

При таких условиях облучения в дозе 110 Гр (алюминиевый фильтр 0,1 мм) по расчетным данным доза рентгеновского излучения на глубине 2 мм порядка 30 Гр, а на глубине 5—10 мм — не более 10 Гр.

Излучение коллимировалось таким образом, чтобы создать на поверхности кожи животных однородное круглое поле излучения диаметром 3,2 см. Размер поля и его однородность контролировались при помощи дозиметрических пленок Gafchromic XR-RV2. Животных облучали в течение 380 с до достижения дозы на поверхности кожи 110 Гр (мощность дозы — 17,3 Гр/мин).

Эксперименты проведены в весенне-осенний период на 70 крысах-самцах породы Вистар массой 180—200 г.

Во время облучения животных фиксировали в специальном станке на животе. Локальное облучение кожи животных в области спины проводили после удаления шерсти, площадь облучения — 8,2—8,5 см². Тяжесть течения лучевого поражения кожи оценивали по клиническим изменениям участка облучения и с помощью планиметрических методов, позволяющих измерять площадь пораженного участка кожи в динамике. Для проведения измерений производили фотосъемку лучевой язвы цифровой фотокамерой Canon. Площадь лучевого поражения кожи рассчитывали с помощью компьютерной программы AutoCad 14.

Результаты и обсуждение

Клинические наблюдения и результаты измерения площади поражения свидетельствуют о том, что выбранная нами доза рентгеновского излучения 110 Гр (Al фильтр 0,1 мм) вызывает тяжелые и длительно незаживающие язвы кожи у крыс. Так, у 89% крыс на 60-е сутки площадь лучевого поражения кожи составляла более 1,0 см², а у 45% животных оставалась таковой вплоть до 120-х суток.

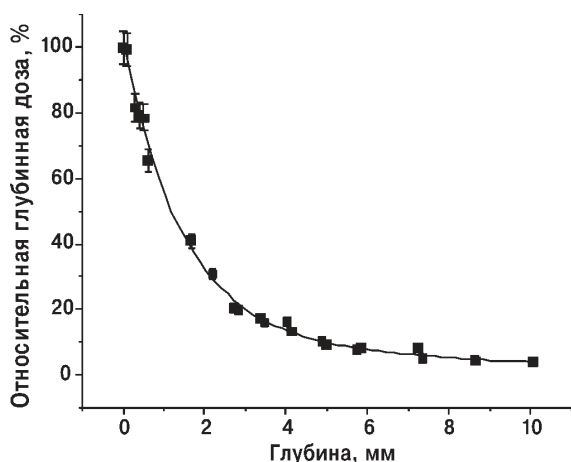


Рис. 2. Относительная глубинная доза в тканезквивалентном фантоме

Клиническая картина течения лучевого поражения кожи крыс, облученных в дозе 110 Гр, развивалась по обычному сценарию [1]. Латентный период, когда визуально не определялось поражение кожи, длился 7—9 сут. Затем появлялась гиперемия, но не у всех животных, нарушался нормальный тонус кожи. На 12—13-е сутки после облучения у крыс регистрировали проявления сухого дерматита. К 14—16-м суткам сухой дерматит переходил во влажный. Через 17—25 суток после облучения на коже крыс начинали образовываться язвы, представляющие собой слившиеся очаги с серозно-геморрагическим отделяемым, быстро ссыхающимся в тонкие коричневые корочки. В последующем эти корочки становились все грубее, образовывался струп темно-коричневого цвета. Далее происходило либо заживление язвы с образованием атрофического рубца, либо течение патологического процесса приобретало хроническое течение, в нашем случае, на 120-е сутки после облучения у 45% животных площадь язв была более 1,0 см².

Следует отметить, что течение лучевого ожога кожи у крыс характеризовалось индивидуальными особенностями. На рис. 3 (3-я страница обложки) представлена динамика развития лучевого ожога кожи у крыс с хроническим течением язвы (крыса 35) и с заживлением язвы к 90-м суткам (крыса 41).

Модифицированный рентгеновский аппарат РАП100-10 позволяет менять режим облучения и в зависимости от поставленных задач облучать кожу лабораторных животных, вызывая лучевые поражения кожи от легких до крайне тяжелых, что может наблюдаться в клинической практике.

Клинические наблюдения за животными, облученными в высоких дозах и при разной проникающей способности излучения, позволили выявить некоторые особенности течения язвенного процесса у крыс. Так, у крыс, облученных в дозах 126 Гр (Al фильтр 0,17 мм), 185 Гр (Al фильтр 0,05 мм) и 225 Гр (без фильтра), на 8—15-е сут. лучевые поражения кожи были своеобразными — эпидермис визуально напоминал «сухую лимонную корку», под ним тонкий гладкий сухой слой кожи с выраженной инъекцией сосудов. Типичные кожные язвы у крыс, облученных в дозах 185 Гр и 225 Гр, развивались только к 40—50-м суткам после облучения. Крысы, облученные в дозе 126 Гр с использованием Al фильтра толщиной 0,17 мм (самое «жесткое» излучение из перечисленных выше), пали на 21—24-е сут. с признаками поражения кишечника. Язв кожи до гибели животных не было.

После облучения крыс в дозах от 40 до 70 Гр, как с использованием алюминиевых фильтров (от 0,05 до 0,17 мм), так и без фильтров, у всех животных поражение кожи было поверхностным, и язвы заживали с образованием атрофического рубца к 40—60-м суткам.

Заключение

Таким образом, данные дозиметрического исследования, клинические наблюдения и планиметрические измерения показали, что облучение животных на модифицированном рентгеновском аппарате РАП100-10 в дозе 110 Гр с алюминиевым фильтром 0,1 мм является оптимальным режимом радиационного воздействия, который приводит к тяжелым и длительно текущим местным лучевым поражениям кожи у крыс. Эта модель может быть использована для совершенствования патогенетической терапии местных лучевых поражений кожи, прежде всего, в условиях применения клеточной терапии [4—6, 11—14].

Список литературы

1. *Африканова Л.А.* Острая лучевая травма кожи. — М.: Медицина, 1975. — 192 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 рад. безопасность. — 2005. — Т. 50, №1. — С. 37—47.
3. *Гимадова Т.И., Мартынюк А.Н., Федотов Ю.А.* и др. Пленочные термолюминесцентные детекторы для лучевой терапии и радиобиологии // Медицинская физика. — 2008. — №2. — С. 76—77.
4. *Котенко К.В., Мороз Б.Б., Надежина Н.М.* и др. Трансплантация мезенхимальных клеток при лечении лучевых поражений кожи // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2011. — №1. — С. 2—7.
5. *Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б.* и др. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2012. — Т. 7, №2. — С. 97—102.
6. *Мороз Б.Б., Опищенко Н.А., Лебедев В.Г.* и др. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на течение местных лучевых поражений у крыс после локального β -облучения // Радиационная биология. Радиозология. — 2009. — Т. 49, №6. — С. 688—693.
7. *Надежина Н.М., Филлин С.В., Сачков А.В., Галстян И.А.* Острые местные лучевые поражения и их последствия (нештатная ситуация при дефектоскопических работах) // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — №3. — С. 40—43.
8. Положения о проведении клинических исследований стволовых клеток (3 декабря 2008 г.). Международное общество по исследованию стволовых клеток (ISSCR) // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2008. — Т. 3, №4. — С. 73—85.
9. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под ред. Л.А. Ильина — М.: ИздАТ, 2001. — Т. 2. — 432 с.
10. *Селидовкин Г.Д.* Медицинская помощь при радиационной аварии с источником цезия-137 в Бразилии (1987) // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной станции. — Киев: Здоровье, 1988. — С. 180—185.
11. *Ai G., Su Y., Yan G.* et al. The experimental study of bone marrow mesenchymal stem cells on the repair of skin wound combined with local radiation injury // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2002. — Vol. 82(23). — P. 1632—1636.
12. *Francois S., Mouisseddine M., Bensidhoum M.* et al. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model // Annals of Hematology. — 2007. — Vol. 86 (1). — P. 1—8.
13. *Kataoka K., Medina R.J., Kageyama T., Miyazaki M., Yoshino T., Makino T., Huh N.H.* Participation of adult mouse bone marrow cells in reconstitution of skin // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 163(4). — P. 1227—1231.
14. *Otto W.R., Wright N.A.* Mesenchymal stem cells: from experiment to clinic // Fibrogenesis & Tissue Repair. — 2011. — 4. — P. 20 doi:10.1186/1755-1536-4-20

Поступила 10.10.13

Сведения об авторах:

Котенко Константин Валентинович, д-р мед. наук, проф., Генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Мороз Борис Борисович, д-р мед. наук, проф., академик РАМН, зав. лаб., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Насонова Тамара Алексеевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Добрынина Ольга Александровна, науч. сотр., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Липенгольц Алексей Андреевич, канд. физ.-мат. наук, старш. науч. сотр., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Гимадова Тамара Ивановна, старш. науч. сотр., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Дешевой Юрий Борисович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Лебедев Владимир Георгиевич, канд. биол. наук вед. науч. сотр., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Лырщикова Алла Васильевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Еремин Илья Игоревич, канд. мед. наук, зав. лаб., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России