

М.Г.Сычева, Т.И.Грушина

## Медикаментозные средства предотвращения и минимизации лучевых повреждений легких

ГБУ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины" Департамента здравоохранения Москвы: 107120, Москва, Земляной Вал, 53

M.G.Sycheva, T.I.Grushina

## Drug therapy to prevent and diminish radiation injury of the lungs

**Key words:** radiotherapy, radiation induced lung injury, radiation pneumonitis, radiation fibrosis, medications, radioprotectors, mitigators.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, радиационно-индуцированные повреждения легких, пневмонит, пневмофиброз, медикаментозные средства, радиопротекторы, митигаторы.

Локальным методом лечения злокачественных опухолей является лучевая терапия. Ионизирующая радиация вызывает цепь биофизических, биохимических, функциональных и морфологических изменений как в опухолевых клетках, так и в здоровых тканях.

В ответ на облучение в легочной ткани происходит апоптотическая деградиация ДНК делящихся клеток, истощение (старение) стволовых клеток, фиброз стромальных элементов с развитием артерио-капиллярного фиброза, увеличение концентрации активных форм кислорода и их токсическое действие на клетки паренхимы, приток клеток воспаления (макрофаги и лимфоциты) и волны цитокинов ("цитокиновая буря"). Важную роль в развитии радиационного повреждения легких играет стрессовый ответ клеток — клеточная активация инициирует процесс, включающий цитокины и факторы роста — основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (*transforming growth factors* — TGF- $\beta$ ). Простагландиновый синтез также перестает быть регулируемым. Создается замкнутый цикл воспаления и хронического окислительного стресса. Исходом каскада молекулярных и клеточных событий является развитие лучевых повреждений легких [1–4].

С целью предотвращения и минимизации лучевых повреждений здоровых тканей, наряду с разработкой новых видов и технологий лучевой терапии, проводится поиск эффективных медикаментозных средств, применяемых в зависимости от действия на легочную ткань и сроков их назначения [5–8], таких как:

- радиопротекторы — предотвращающие повреждение нормальных тканей (до или во время облучения);
- радиомитигаторы (смягчители) — минимизирующие степень повреждения нормальных тканей (во время или после облучения, но до появления симптомов радиационного повреждения);

- терапевтические — снижающие тяжесть повреждения нормальных тканей (после облучения при появлении симптомов радиотоксичности).

На сегодняшний день амифостин (этиол) является наиболее эффективным и проверенным лекарственным средством с цито- и радиопротективным действием [9], которое складывается из антиоксидантного эффекта, защиты ДНК и ускорения процессов восстановления тканей. Результаты нескольких клинических исследований защитного эффекта амифостина в известной степени противоречивы.

В 1-й фазе рандомизированного исследования [10, 11] было выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение числа случаев развития тяжелых пневмонитов ( $\geq$  II степени по шкале Радиотерапевтической онкологической группы и Европейской организации по исследованию и лечению рака — RTOG / EORTC, 1998) [12] у больных немелкоклеточным раком легкого, получавших амифостин ( $340 \text{ мг} / \text{м}^2$ ) в течение 5 дней в неделю за 15 мин до сеанса лучевой терапии, по сравнению с группой больных, получавших только лучевую терапию (9 % и 43 % соответственно). Во 2-й фазе у больных ( $n = 36$ ), которым проводилась химиолучевая терапия в сочетании с амифостином, через 3 мес. после ее окончания случаи лучевого пневмонита встречались значительно реже, чем у больных ( $n = 32$ ), получивших только химиолучевую терапию ( $p = 0,009$ ). Через 6 мес. после лечения амифостином пневмофиброз отмечен у 28 % пациентов по сравнению с 53 % больных, не получавших препарата ( $p < 0,05$ ).

В рандомизированном исследовании [13] у больных немелкоклеточным раком легкого II и III стадии, получавших химиолучевую терапию одновременно с амифостином (500 мг внутривенно 2 раза в неделю), лучевой пневмонит развился у 3,7 % vs 23 % больных, получавших только химиолучевую терапию ( $p < 0,037$ ). Показатели средней продолжительности

жизни были выше у пациентов, получающих амифостин (26 мес. vs 15 мес.).

Показано также, что в результате терапии амифостином до начала лучевой терапии произошло снижение уровней макрофагов и экспрессии тканевого TGF- $\beta_1$ , а также предотвращено снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>) при химиолучевой терапии [14, 15].

По результатам крупного рандомизированного исследования [16] радиопротективный эффект амифостина не подтвердился у больных немелкоклеточным раком легких, получавших химиолучевую терапию, по сравнению с контрольной группой, хотя по данным самооценки пациентов, применение амифостина давало определенные преимущества.

Показано радиопротективное действие пентоксифиллина (производная ксантина) – препарата, улучшающего микроциркуляцию и реологические свойства крови. В двойном слепом рандомизированном исследовании [17] больные ( $n = 40$ ) раком легкого и раком молочной железы рандомизированы в 2 группы: получавшие в течение всего периода лучевой терапии пентоксифиллин по 400 мг 3 раза в день или плацебо. Было достоверно доказано уменьшение степени выраженности ранних и поздних лучевых повреждений легких при профилактическом приеме пентоксифиллина. Применение пентоксифиллина в той же дозе в комбинации с витамином E (400 мг в сутки) оказывало более заметный протективный эффект [18, 19].

При использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го и 2-го типов, по некоторым данным, уменьшались или вовсе отсутствовали функциональные повреждения почек, легких и кожи у животных в результате лучевой терапии [20–22]. В последнее время ингибиторы АПФ признаны более эффективными радиосмягчителями, чем блокаторы рецепторов ангиотензина [23, 24]. В дополнение к своему благоприятному влиянию на сердечно-сосудистую систему отмечена способность каптоприла (тиолсодержащий препарат) удалять свободные радикалы и поддерживать функцию эндотелиальных клеток в облученных тканях [23]. В момент начала или спустя 2 нед. после облучения грудной клетки крысам давали растворенный в питьевой воде каптоприл [25]. В результате действия препарата уменьшались сосудистые повреждения легких, причем этот радиосмягчительный эффект наблюдался даже в случае если лекарственная терапия начиналась только через 2 нед. после лучевой терапии.

Под действием различных типов ингибиторов АПФ (фозиноприл, эналаприл, каптоприл), испытанных по отдельности или в комбинации с другими препаратами, замедлялось наступление пневмофиброза у мышей даже при назначении через 1 нед. после тотального облучением легких [4, 26]. После терапии каптоприлом и эналаприлом (но не фозиноприлом) снижалась заболеваемость пневмонитом в период от 42 до 70 дней после тотального облучения легких. Следовательно, механизм действия ин-

гибиторов АПФ может быть эффектом, характерным именно для этого класса лекарственных средств, не связанным со структурными заместителями, которые различаются у всех 3 препаратов. По результатам ретроспективного анализа среди больных раком легкого ( $n = 162$ ), получавших химиолучевую терапию, у 2 % пациентов, постоянно принимавших ингибиторы АПФ, отмечен лучевой пневмонит II степени и выше по сравнению с показателями в других группах (11 %) ( $p = 0,032$ ) [27].

В экспериментальном исследовании независимой комбинации лекарственных средств при добавлении каптоприла к EUC-207 (синтетический миметик супероксиддисмутазы-SOD-каталазы) выживаемость грызунов повысилась практически в 2 раза (86 % vs 47 %), а при добавлении к этой комбинации статинов через 6 мес. после облучения грудной клетки отмечена 100%-ная выживаемость [26].

Использование статинов – гиполипидемических средств, обладающих выраженными плеiotропными эффектами (кардиоваскулопротективный, противовоспалительный, антитромботический) и улучшающих нарушенную функцию эндотелия – может оказать влияние на воспалительный компонент лучевых повреждений легких. В исследовании [28] после терапии ловастатином снижалась частота развития пневмонита и повышалась выживаемость у мышей, подвергшихся высокодозному облучению, независимо от того, назначался ли препарат сразу после облучения или 8 нед. спустя. Продемонстрирована также эффективность других статинов (симвастатин, правастатин) в снижении частоты развития пневмофиброза у ряда различных биологических моделей [29, 30].

Амброксол – секретолитик и стимулятор моторной функции дыхательных путей – обладает противовоспалительным действием, ингибируя хемотаксис нейтрофилов. Его действие на лучевые повреждения легких изучено в рандомизированном клиническом исследовании [31]. Наблюдались больные ( $n = 120$ ) местнораспространенным раком легкого, получавшие лучевую терапию. Из них больные основной группы принимали амброксол внутрь в дозе 90 мг 3 раза в день в течение 3 мес. от начала лучевой терапии. Анализ клинических симптомов, лабораторных тестов и показателей DL<sub>CO</sub> дополнялся данными компьютерной томографии. Исследование показало, что при действии амброксола уменьшаются экспрессия TGF- $\beta_1$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), DL<sub>CO</sub> после лучевой терапии снижается до минимума.

Из-за недостаточного количества исследований остается неясной роль препаратов, используемых для предупреждения или смягчения лучевых повреждений легких и лечения идиопатического фиброза легких – N-ацетилцистеина [32] и нового средства с комбинированным противовоспалительным, антиоксидантным и антифиброзным эффектом – пирфенидона (*Esbriet, Pirfenex*) [33].

Инфликсимаб (Ремикейд), являющийся иммунодепрессантом с высоким аффинитетом к TNF- $\alpha$ , используется в лечении аутоиммунных и воспалитель-

ных заболеваний – ревматоидного артрита, псориаза, болезни Крона. По данным [34], при использовании препарата стабилизировались функциональные показатели легких и давление в легочной артерии у пациентов с пневмофиброзом и легочной гипертензией, ассоциированных с тяжелой системной склеродермией. Успешное применение препарата в лечении данных заболеваний послужило основанием для выяснения его возможного радиопротективного действия. Проводились исследования образцов цельной крови, стандартизированных по количеству лейкоцитов, у больных ( $n = 97$ ) с опухолями в области головы и шеи, грудной клетки и живота, получавших лучевую терапию [35]. Путем случайной выборки пациенты были разделены на группы с включением 0,8 мг / мл инфликсимаба (основная группа) или без такового (контрольная группа). Содержание TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$  в образцах измерялось до и через 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч после лучевой терапии. В крови пациентов контрольной группы до лучевой терапии было отмечено постоянное увеличение уровня TGF- $\beta$  вплоть до 96-го часа, после лучевой терапии уровень TGF- $\beta$  увеличивался в 3 раза к 48-му часу, затем незначительно снижался. В основной группе до лучевой терапии было отмечено нарастание уровня TGF- $\beta$  к 48-му часу с дальнейшим снижением вплоть до 96-го часа, после лучевой терапии – нарастание уровня TGF- $\beta$  к 6-му часу, резкий подъем – к 12-му часу и постоянное снижение вплоть до 96-го часа до уровня, лишь немногим более высокого, чем до лучевой терапии (при общих концентрациях на всех этапах ниже таковых в 2 раза в контрольной группе). Полученными *in vitro* результатами подтверждена гипотеза о снижении экспрессии TGF- $\beta$  путем инактивации TNF- $\alpha$  с помощью моноклональных антител. Также было доказано общее позитивное влияние инфликсимаба на содержание TNF- $\alpha$  в образцах крови: так, у пациентов контрольной группы после лучевой терапии уровень TNF- $\alpha$  был в 2 раза выше, чем его значения, зарегистрированные в образцах группы инфликсимаба до лучевой терапии.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб) являются нестероидными противовоспалительными препаратами. В исследовании *N.R. Hunter et al.* [36] при облучении грудной клетки у мышей терапия целекоксибом проводилась в течение 40 последовательных дней 2 раза в день, начиная с момента облучения или 40–80 дней спустя. Значительное снижение пневмотоксичности и смертности было достигнуто только тогда, когда прием препарата был начат через 80 дней после лучевой терапии при наличии выраженных симптомов пневмонита. Что касается использования целекоксиба у людей, то в 1-й фазе клинических исследований [37] его назначали больным раком легкого ( $n = 18$ ) одновременно с химиолучевой терапией по 200 или 400 мг в день, начиная за 5 дней до лучевой терапии и с последующей поддерживающей дозой в течение 12 нед. Отмечен менее выраженный пневмофиброз (т. е. поздняя токсичность) при приеме целекоксиба.

SOD – класс ферментов, которые играют одну из ключевых ролей в антиоксидантной защите организма. Низкомолекулярные миметики 3 типов SOD в исследованиях у животных проявили радиопротективное действие [38–41]. Так, SOD-миметик AEOL-10 113 вводился крысам интраперитонеально ежедневно в течение 5 дней в дозе 6 мг / кг за 15 мин до правосторонней лучевой терапии грудной клетки [42]. Показано, что у этих крыс по сравнению с животными, получившими только лучевую терапию, респираторный дистресс-синдром развивался реже и позже (у 1 из 9 животных на 14-й неделе после облучения vs 4 из 9 животных на 12–14-й неделе после облучения), отмечались значительное снижение уровня TGF- $\beta$  в плазме крови (особенно в поздние сроки), а также объема повреждения легких и степени тяжести фиброза (3,5 балла vs 5,9 балла по цифровой шкале от 0 до 8;  $p < 0,05$ ), что было подтверждено результатами гистологического исследования.

EUK-207 (*Eukarion*), также обладающий способностью ликвидировать активные формы кислорода, применялся у крыс путем ежедневной подкожной инъекции с момента начала и до 14-й недели после тотального облучения грудной клетки [43, 44]. Препарат обеспечил частичное смягчение симптомов лучевых повреждений легких в фазе пневмонита и поздней фазе фиброза (снижение уровня окислительного повреждения и количества активированных макрофагов), отмечен ограниченный эффект на экспрессию цитокинов.

Антиоксидантными свойствами обладает микроэлемент селен. *A. Kunwar et al.* исследовано действие производной селеноцистеина (DEePA) у мышей, часть из которых получала ее через 2 ч после облучения грудной клетки по 2 мг / кг 3 раза в неделю и в течение всего постлучевого периода до момента эвтаназии [45]. Выявлено, что в результате терапии DEePA уменьшено число тучных клеток, нейтрофилов и лимфоцитов в легких и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), а также проявления пневмонита по сравнению с контрольной группой животных. В экспериментах у мышей *И.С. Драчевым и соавт.* установлено, что органические соединения селена на основе известных серосодержащих препаратов – цистеина и липоевой кислоты – более перспективны в качестве радиозащитных средств, чем неорганические (селениты кальция, марганца, стронция и лантана) [46]. Время, необходимое для достижения максимума радиопротективного действия, зависит от состояния окисления селена.

В опытах *in vitro* и *in vivo* с помощью витамина D стимулировалась пролиферация пневмоцитов 2-го типа и синтез сурфактанта, уменьшалась проницаемость сосудов и количество коллагенового геля. Радиопротективное действие витамина D было продемонстрировано у мышей, которым за 1 день до односторонней лучевой терапии грудной клетки вводился витамин D<sub>3</sub> по 0,25 мкг / кг / сутки в течение 8 нед. [47]. Микроскопическое исследование показало статистически значимые различия в уменьшении

интерстициального воспаления, отложении коллагена и сохранении структуры альвеол облученного легкого по сравнению с контрольными группами животных.

Антиоксидантными свойствами обладают многие природные флавоноиды (класс растительных полифенолов). Показано радиопротективное и радиосмягчительное действие растительного полифенола куркумина у мышей, которым вводился его 5%-ный раствор с пищей до и во время лучевой терапии [48]. По сравнению с контрольной группой, получавшей обычную диету и лучевую терапию, у животных отмечено уменьшение лучевого фиброза легких и повышение выживаемости. В работе [49] выявлено, что при ежедневном внутривенном введении крысам в дозе 200 мг / кг в течение 1 нед. до однократного облучения грудной клетки и 8 нед. после действия куркумина смягчались симптомы лучевых повреждений легких. Макрофагальная инфильтрация легочной ткани, экспрессия провоспалительных цитокинов, утолщение альвеолярных перегородок, периваскулярный фиброз были менее выражены у животных основной группы.

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании [50] изучалось действие берберина — алкалоида растительного происхождения. Больные немелкоклеточным раком легкого получали одновременно лучевую терапию и берберин ( $n = 42$ ), а также лучевую терапию и плацебо ( $n = 43$ ). Исследования содержания TGF- $\beta_1$  и sICAM-1 (растворимые молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) в сыворотке крови, функции внешнего дыхания проводились в течение 6 мес. Установлено, что концентрации sICAM-1 и TGF- $\beta_1$  были значительно снижены на 6-й и 12-й неделях. В основной группе лучевые повреждения легких встречались через 6 нед. — у 45,2 % пациентов и через 6 мес. — у 35,7 % (в контрольной группе — 72,1 % и 65,1 % случаев соответственно;  $p < 0,05$ ).

В исследованиях [44, 51] при тотальном облучении легких у крыс в пищу животных основной группы добавлялось 750 мг / кг гинестеина (изофлавоноид сои). Показано, что действие гинестеина направлено на частичную защиту легких от развития ранней пневмотоксичности (пневмонита) на 6–10-й неделе после лучевой терапии, уменьшение степени пневмофиброза и увеличение сроков выживаемости животных на 50–80 дней.

При введении мышам интраперитонеально одновременно с лучевой терапией грудной клетки ингибитора TGF- $\beta$ -сигнализации галофугинона — синтетического заменителя экстракта, полученного из растения *Dichroa febrifuga*, уменьшалась степень выраженности пневмофиброза [5, 6, 52].

Кверцетин (*Flavin, Quercetol*) — биофлавоноид, выделяемый из коры *Quercus tinctoria*, относится к группе витаминов Р. Лабораторными и гистологическими исследованиями доказано, что при введении мышам внутривенно до и после тотального облучения грудной клетки липосомальной формы кверцетина (липидные наноструктуры) уменьши-

лись проявления радиационных острой пневмонии (пневмонита) и позднего пневмофиброза [53].

В исследовании [54] после однократного облучения грудной клетки мышам основной группы через желудочный зонд вводилась аминокислота таурин. Через 10 дней и 14 нед. после лучевой терапии измеряли содержание TGF- $\beta_1$  в сыворотке крови и жидкости БАЛ, гидроксипролина в легких. Указанные показатели были достоверно значительно ниже таковых в контрольной группе животных, что демонстрирует роль таурина в защите от развития радиационно-индуцированного фиброза легких.

Возможность использования в качестве радиопротекторов / митигаторов была изучена для ряда факторов роста. Рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов палифермин (*Palifermin, Kevitance*), в клинической практике применяется для уменьшения частоты и продолжительности тяжелого воспаления слизистой оболочки полости рта, вызванного химио- и радиотерапией, у пациентов со злокачественными заболеваниями крови. Доклиническими исследованиями у грызунов показано, что при введении 1 дозы палифермина после завершения курса фракционированного облучения грудной клетки значительно уменьшается тяжесть и продолжительность пневмонита и пневмофиброза [55]. Однако в связи со способностью палифермина значительно усиливать пролиферацию эпителиальных клеток [5, 15, 55], что может быть небезопасно с онкологических позиций, требуются серьезные исследования по целесообразности его использования в предупреждении или лечении лучевых повреждений легких.

Проведено экспериментальное исследование средства, блокирующего TGF- $\beta_1$  [56]. Мыши были случайным образом разделены на 2 группы: получившие облучение грудной клетки (контрольная) и получившие интраперитонеально рекомбинантный аденовирус-опосредованный растворимый TGF- $\beta_2$  за 1 нед. до и 1 нед. после облучения. Было выявлено, что в последней группе концентрация TGF- $\beta_1$  в сыворотке крови и жидкости БАЛ была значительно снижена по сравнению с контрольной группой мышей, а при гистопатологическом исследовании отмечались лишь минимальные признаки лучевого пневмонита.

При введении мышам после облучения легких мочевого ингибитора трипсина (UTI, *Ulinastatin*) отмечено подавление экспрессии TGF- $\beta_1$  и снижение степени пневмофиброза. В результате на 30-й неделе после лучевой терапии значительно повысилась выживаемость животных по сравнению с контрольной группой (33 % vs 10 % соответственно;  $p < 0,05$ ) [57].

В результате внутривенного введения мышам после облучения легких специфического ингибитора эластазы нейтрофилов (*Sivelestat, Elaspol*) на 18 % увеличилась выживаемость за счет уменьшения лучевых повреждений легких (пневмонита) [58, 59].

Ингибитор протеинтирозинкиназы иматиниб (*Glivec*) — препарат, обладающий противоопухолевой активностью и использующийся в клинической практике в лечении хронического миелолейкоза,

острого лимфобластного лейкоза, неоперабельных и / или метастатических злокачественных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. При исследовании действия иматиниба у мышей показано существенное ослабление радиационно-индуцированного пневмофиброза при условии, что лечение начинается в момент облучения грудной клетки и продолжается во время периода острого воспаления (раннего пневмонита) [60]. Также было изучено позднее начало лечения иматинибом – препарат добавлялся в пищу через 3 дня (при остром воспалении) и через 14 дней (после стихания признаков острого воспаления) после тотального облучения грудной клетки у мышей. Результаты лечения оценивались по данным клинико-лабораторных, гистологических и томографических исследований *in vivo*. Доказано, что в результате обоих вариантов лечения уменьшается постлучевой пневмофиброз и увеличивается выживаемость животных, однако раннее начало приема иматиниба предпочтительнее.

## Заключение

Лучевая терапия злокачественных новообразований органов грудной клетки вызывает радиационно-индуцированные повреждения легких. В результате снижается трудоспособность, качество жизни больных, возможен летальный исход. В настоящий момент возможности медикаментозного лечения данных осложнений весьма ограничены, поэтому задача профилактики, предупреждения и минимизации лучевых повреждений легких крайне актуальна, а для врачей-онкологов, радиологов, пульмонологов важна информация о медикаментозных средствах.

Существует большое количество лекарственных препаратов, обладающих радиопротективными свойствами, однако подавляющее большинство из них исследованы лишь экспериментально, поэтому многое еще предстоит сделать для разработки безопасных, минимально токсичных, эффективных и пригодных для клинического использования средств. Создание универсального радиопротектора – дело далекого будущего, и сочетанное применение лекарственных средств защиты от воздействия ионизирующего излучения не только отдельных органов, но и организма в целом могло бы стать предметом будущих исследований.

## Литература

1. *Ghafoori P., Marks L.B., Vujaskovic Z., Kelsey C.R.* Radiation-induced lung injury. Assessment, management and prevention. *Oncology* 2008; 22 (1): 37–47.
2. *Graves P.R., Siddiqui F., Anscher M.S., Movsas B.* Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin. Radiat. Oncol.* 2010; 20 (3): 201–217.
3. *Westbury C.B., Yarnold J.R.* Radiation fibrosis – current clinical and therapeutic perspectives. *Clin. Oncol. (Roy. Coll. Radiol.)* 2012; 24 (10): 657–672.
4. *Medhora M., Gao F., Jacobs E. R., Moulder J. E.* Radiation damage to the lung: Mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology* 2012; 17 (1): 66–71.

5. *Citrin D., Cotrim A.P., Hyodo F. et al.* Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. *Oncologist* 2010; 15: 360–371.
6. *Patel V.N., Gupta S., Shareef M.M., Ahmed M.M.* Contemporary radiation countermeasures. *Defence Sci. J.* 2011; 61 (2): 138–145.
7. *Movsas B., Vikram B., Hauer-Jensen M. et al.* Decreasing the adverse effects of cancer therapy: National Cancer Institute Guidance for the Clinical Development of Radiation Injury Mitigators. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (2): 222–228.
8. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2013; 53 (5): 459–467.
9. *Стюарт Ф.А., Аклеев А.В., Хауэр-Дженсен М. и др.* Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты (Труды МКРЗ; публикация 118): Пер. с англ. Под ред. А.В.Аклеева, М.Ф.Киселева. Челябинск: Книга 2012.
10. *Antonadou D., Coliarakis N., Synodinou M. et al.* Randomized phase III trial of radiation treatment / amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 915–922.
11. *Antonadou D., Petridis A., Synodinou M. et al.* Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (6, Suppl. 18): 2–9.
12. *CTEP Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 1998: 24; app IV: 32.*
13. *Komaki R., Lee J.S., Kaplan B. et al.* Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable stage II–III non-small cell lung cancer: Preliminary results. *Semin. Radiat. Oncol.* 2002; 12 (Suppl. 1): 46–49.
14. *Marks L.B., Yu X., Vujaskovic Z.* Radiation-induced lung injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003; 13: 333–345.
15. *Tsoutsou P.G., Koukourarakis M.I.* Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanism underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66 (5): 1281–1293.
16. *Movsas B., Scott C., Langer C. et al.* Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology Group trial 98–01. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2145–2154.
17. *Ozturk B., Egehan I., Atavci S., Kitapci M.* Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 213–219.
18. *Delanian S., Porcher R., Balla-Mekias S., Lefaix J.-L.* Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifyllin and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (13): 2545–2550.
19. *Jacobson G., Bhatia S., Smith B.J., Button A.M.* Randomized trial of Pentoxifylline and Vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (3): 604–608.
20. *Moulder J.E., Cohen E.P.* Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 2007; 17: 141–148.
21. *Molteni A., Moulder J.E., Cohen E.F. et al.* Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II

- type 1 receptor blocker. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000; 76 (4): 523–532
22. *Molteni A., Wolfe L.F., Ward W.F. et al.* Effect of an angiotensin II receptor blocker and two angiotensin converting enzyme inhibitors on transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) and alpha-actomyosin (alpha SMA), important mediators of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13: 1307–1316.
  23. *Ghosh S.N., Zhang R., Fish B.L. et al.* Renin-Angiotensin system suppression mitigates experimental radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (5): 1528–1536.
  24. *Medhora M., Gao F., Fish B.L. et al.* Dose-modifying factor for captopril for mitigation of radiation injury to normal lung. *J. Radiat. Res.* 2012; 53 (4): 633–640.
  25. *Molthen R.C., Wu Q., Fish B.L. et al.* Mitigation of radiation induced pulmonary vascular injury by delayed treatment with captopril. *Respirology* 2012; 17 (8): 1261–1268. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02247.x.
  26. *Williams J.P., Jackson I.L., Shah J.R. et al.* Animal models and medical countermeasures development for radiation-induced lung damage: Report from an NIAID Workshop. *Radiat. Res.* 2012; 177: e0025–e0039. doi: 10.1667/RR04.1
  27. *Kharafa J., Cohen E.P., Tomic R. et al.* Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 84 (1): 238–243.
  28. *Williams J.P., Johnston C.J., Finkelstein J.N.* Treatment for radiation-induced pulmonary late effects: Spoiled for choice or looking in the wrong direction? *Curr. Drug Targets* 2010; 11 (11): 1386–1394.
  29. *Sun X.F., Wang L.L., Wang J.K. et al.* Effects of simvastatin on lung injury induced by ischaemia-reperfusion of the hind limbs in rats. *J. Int. Med Res.* 2007; 35: 523–533.
  30. *Yao H.W., Mao L.G., Zhu J.P.* Protective effects of pravastatin in murine lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 793–797.
  31. *Xia D.H., Xi L., Xy C. et al.* The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha. *Med. Oncol.* 2010; 27 (3): 697–701. doi:10.1007/s12032-009-9271-3.
  32. *Demeds M., Behr J., Buhl R. et al.* High-dose Acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
  33. *Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al.* Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377 (9779): 1760–1769.
  34. *Bargagli E., Galeazzi M., Bellisai F. et al.* Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Respir. Intern. Rev. Thorac. Dis.* 2008; 75 (3): 346–349.
  35. *Staroslawska E., Czarnocki K. J., Koziol-Montewka M. et al.* Effect of infliximab on the levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in the whole blood cultures of irradiated patients. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008; 46 (3): 291–297.
  36. *Hunter N.R., Valdecanas D., Liao Z. et al.* Mitigation and treatment of radiation-induced thoracic injury with a cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (2): 472–476. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.025.
  37. *Komaki R., Wei X., Allen P.K. et al.* Phase I study of Celecoxib with concurrent Irinotecan, Cisplatin, and radiation therapy for patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Front. Oncol.* 2011; 1: 52. Published online 2011 December 13.
  38. *Epperly M., Bray J., Kraeger S. et al.* Prevention of late effects of irradiation lung damage by manganese superoxide dismutase gene therapy. *Gene Ther.* 1998; 5: 196–208.
  39. *Lefaix J.-L., Delanian S., Leplat J.J. et al.* Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/Zn-SOD and Mn-SOD: An experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 305–312.
  40. *Kang S.K., Rabbani Z.N., Folz R.J. et al.* Overexpression of extracellular superoxide dismutase protects mice from radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* 2003; 47: 1056–1066.
  41. *Rabbani Z.N., Anscher M.S., Folz R.J. et al.* Overexpression of extracellular superoxide dismutase reduces acute radiation induced lung toxicity. *BMC Cancer* 2005; 5: 59. doi:10.1186/1471-2407-5-59.
  42. *Vujaskovic Z., Batinic-Haberle I., Rabbani Z.N. et al.* A small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant with superoxide dismutase (SOD) mimetic properties protects lungs from radiation-induced injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 857–863.
  43. *Mahmood J., Jelveh S., Calveley V. et al.* Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207. *Int. J. Radiat. Biol.* 2011; 87 (8): 889–901.
  44. *Mahmood J., Jelveh S., Zaidi A. et al.* Mitigation of radiation-induced lung injury with EUK-207 and genistein: effects in adolescent rats. *Radiat. Res.* 2013; 179 (2): 125–134.
  45. *Kunwar A., Jain V.K., Priyadarsini K.I., Haston C.K.* A Selenocysteine Derivative therapy affects radiation-induced pneumonitis in the mouse. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013; 49 (4): 654–661.
  46. *Драчев И.С., Легеза В.И., Турлаков Ю.С.* Перспективы применения соединений селена в качестве радиопротекторов. *Радиаци. биол. радиоэкол.* 2013; 53 (5): 475–480.
  47. *Yazici G., Yildis F., Iskit A. et al.* The effect of vitamin D prophylaxis on radiation induced pulmonary damage. *J. Radiat. Res.* 2011; 52 (5): 616–621.
  48. *Lee J.C., Kinniry P.A., Arguiri E. et al.* Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice. *Radiat. Res.* 2010; 173 (5): 590–601.
  49. *Cho Y.J., Yi Ch.O., Jeon B.T. et al.* Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 17 (4): 267–274. English. Published online 2013 July 30.
  50. *Liu Y., Yu H., Zhang C.* Protective effects of berberine on radiation-induced lung injury via intercellular adhesion molecular-1 and transforming growth factor-beta-1 in patients with lung cancer. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2425–2432.
  51. *Calveley V.L., Jelveh S., Langan A. et al.* Genistein can mitigate the effect of radiation on rat lung tissue. *Radiat. Res.* 2010; 173 (5): 602–611.
  52. *Xavier S., Piek E., Fujii M. et al.* Amelioration of radiation-induced fibrosis: inhibition of transforming growth factor-beta signalling by halofuginone. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (15): 15167–15176.
  53. *Liu H., Xue J.X., Li X. et al.* Quercetin liposomes protect against radiation-induced pulmonary injury in a murine model. *Oncol. Lett.* 2013; 6 (2): 453–459.
  54. *Robb W.B., Condron C., Moriarty M. et al.* Taurine attenuates radiation-induced lung fibrosis in C57/Bl6 fibrosis prone mice. *Irish J. Med. Sci.* 2010; 179 (1): 99–105.

55. *Brizel D.M.* Pharmacologic approaches to radiation protection. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (26): 4084–4089.
56. *Haiping Z., Takayama K., Uchino J. et al.* Prevention of radiation-induced pneumonitis by recombinant adenovirus-mediated transferring of soluble TGF-beta type II receptor gene. *Cancer Gene Ther.* 2006; 13 (9): 864–872.
57. *Kato H., Ishikawa H., Hasegawa M. et al.* Protective effect of urinary trypsin inhibitor on the development of radiation-induced lung fibrosis in mice. *J. Radiat. Res.* 2010; 51 (3): 325–332.
58. *Shimbo T., Inomata T., Takahashi M. et al.* Effects of sivelestat sodium hydrate on the reduction of radiation pneumonitis. *Int. J. Mol. Med.* 2007; 20 (6): 817–822.
59. *Fox J., Haston C.K.* CXCR1 and 2 and neutrophil elastase inhibitors alter radiation-induced lung disease in the mouse. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (1): 215–222. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.024.
60. *Li M., Abdollahi A., Grone H.L. et al.* Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. *Radiat. Oncol.* 2009; 4: 66. Published online 2009 December 21.

**Информация об авторах**

*Сычева Марина Генриховна* – к. м. н., ст. научный сотрудник отдела реабилитации больных с заболеваниями бронхолегочной системы ГБУ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины" Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (916) 974-68-63; e-mail: sytchevameister@gmail.com

*Грушина Татьяна Ивановна* – д. м. н., руководитель отдела медицинской реабилитации онкологических больных, ГБУ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины" Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (916) 774-19-39; e-mail: tgrushina@gmail.com

Поступила 12.12.13  
© Сычева М.Г., Грушина Т.И., 2013  
**УДК 616.24-001.29-084**