РАЗДЕЛ 2**НАУЧНЫЕ СТАТЬИ**

DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40

Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику**Каприн А.Д.¹, Галкин В.Н.², Жаворонков Л.П.², Иванов В.К.², Иванов С.А.², Романко Ю.С.²**¹ ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва;² МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации – один из старейших и крупнейших в области радиологии медицинских центров России – обладает исключительной возможностью внедрения в клиническую практику результатов собственных теоретических модельных экспериментов. Наличие в Центре трёх уникальных по своим исследовательским возможностям секторов (экспериментальный радиологический, клинический радиологический и радиационно-эпидемиологический – Национальный регистр) позволяет решать широкий спектр радиобиологических проблем и обеспечивать специалистов в области терапии онкологических заболеваний новыми знаниями и методами. На этом основании перед Центром в 2015 г. был поставлен ряд задач, для решения которых осуществлён комплекс исследований в рамках согласованного с Минздравом России государственного задания. Направления исследований были выбраны исходя из необходимости решения следующих проблем: 1) разработка новых технологий ядерной медицины и оптимизация лучевой терапии онкологических заболеваний; 2) анализ возможностей управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей на основе новых знаний механизмов канцерогенеза, 3) расчёты атрибутивных рисков, связанных с хроническим воздействием малых доз ионизирующего излучения. Данная публикация является обзором основных итогов выполнения Центром работ в 2015-2016 гг. по указанным направлениям. Результаты исследований представлены 243 статьями в зарубежных и отечественных научных журналах, 11 патентами, 16 монографиями.

Ключевые слова: *радиационная медицина, радиационная биология, радиационная эпидемиология, биомедицинские эффекты ионизирующего излучения, радиационные риски, новые медицинские технологии, лучевая диагностика, лучевая терапия, ядерная медицина, онкологические заболевания, радиочувствительность, радиорезистентность.*

МРНЦ им. А.Ф. Цыба (МРНЦ) является головным по проблеме радиологии и радиационной медицины, ведущим в Российской Федерации учреждением по разработке и применению в медицине высокотехнологичных радиологических методов диагностики и лечения больных с онкологическими и неонкологическими заболеваниями. Однако, несмотря на многолетнее использование этих методов в медицинской практике диагностики и лечения онкологических заболеваний, ряд вопросов остается малоизученным. Так, в последние годы появились сведения, позволяющие рассматривать опухоли как достаточно сложную гетерогенную систему с внут-

Каприн А.Д. – ген. директор, акад. РАН, д.м.н., проф. ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Галкин В.Н. – директор, д.м.н., проф.; Жаворонков Л.П. – зам. директора по научн. работе, д.м.н.; Иванов В.К. – Председатель РНКРЗ, зам. директора по научн. работе, чл.-корр. РАН; Иванов С.А. – зам. директора по научн. и лечеб. работе, д.м.н.; Романко Ю.С.* – зав. отд., д.м.н., проф. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел. (484) 399-30-88; e-mail: chiefNOO@mrrc.obninsk.ru.

ренной регуляцией её субпопуляции с существенно различающейся по радиочувствительности. Принципы доказательной медицины требуют и соответственного развития лучевой диагностики. Динамично развивается в последние годы экспериментальная и клинической радиология с использованием плотноионизирующих излучений, физические особенности которых позволяют достичь терапевтических эффектов на более высоком уровне. Несомненные перспективы имеет совершенствование методов комбинированной терапии опухолей – химиотерапевтических и хирургических подходов, а также дозовых и временных параметров лучевого воздействия. Следует отметить развитие новых направлений в таких бинарных процедурах, как фотодинамическая терапия и радиочастотная гипертермия. Перечисленные проблемы, требующие своего решения, определили направления исследований при выполнении Государственного задания (ГЗ) коллективом Центра. Целью данной работы является анализ основных достижений учреждения, полученных при выполнении ГЗ за 2015-2016 гг.

1. Исследование радиационных рисков онкологической заболеваемости и смертности человека при воздействии ионизирующего излучения (№ гос. регистрации 115050610008)

В соответствии с Федеральным законом от 30.12.2012 г. № 329-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части обеспечения учёта изменений состояния здоровья отдельных категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию», Постановлением Правительства Российской Федерации от 23.07.2013 г. № 625 «О порядке формирования и ведения Национального радиационно-эпидемиологического регистра» и Приказом Минздрава России от 23.03.2015 г. № 134н «О формах Национального радиационно-эпидемиологического регистра, порядке верификации информации, включённой в единую федеральную базу данных Национального радиационно-эпидемиологического регистра, а также доступа к ней» перед Национальным радиационно-эпидемиологическим регистром (НРЭР), созданным в МРНЦ после аварии на Чернобыльской АЭС, поставлена ключевая задача по проведению крупномасштабных эпидемиологических исследований с целью минимизации возможных отдалённых радиологических последствий среди населения страны.

В рамках госзадания впервые получен пожизненный прогноз числа радиационно-обусловленных случаев онкологических заболеваний в когортах ликвидаторов и населения наиболее загрязнённых радионуклидами областей России. По итогам работы подготовлен раздел в Российский национальный доклад «30 лет чернобыльской аварии: итоги и перспективы преодоления ее последствий в России, 1986-2016» [1], издана итоговая монография «Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет» [2], подготовлен отчёт Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) для Генеральной Ассамблеи ООН [3]. На базе МРНЦ 17-19 мая 2016 г. была проведена крупная международная конференция «Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет» с привлечением ведущих экспертов из многих стран.

После аварии на АЭС Фукусима Даичи МАГАТЭ обратилось с просьбой в НРЭР о возможности дать прогноз отдалённых радиологических последствий аварии. С этой целью были проведены специальные исследования по оценке радиационных рисков заболеваемости раком щитовидной железы населения Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей, получившего облучение щитовидной железы инкорпорированным ^{131}I . Был рассмотрен период наблюдения НРЭР с 1991 по 2013 гг. В когорту вошли дети и подростки (0-17 лет на момент чернобыльской аварии) – 108166 человек и взрослые (18 лет и старше на момент чернобыльской

аварии) – 219544. В первой когорте было выявлено 316 случаев заболеваний раком щитовидной железы, во второй – 925 случаев. Было установлено, что в когорте детей и подростков частота заболеваемости раком щитовидной железы статистически значимо увеличилась в 4,73 раза при дозе облучения 1 Гр. Для взрослого населения дозовая зависимость повышения частоты заболеваемости раком щитовидной железы не была выявлена. Впервые была дана оценка эффекта скрининга. При исследовании детей он составил 6,74, взрослых – 1,5. Полученные данные были положены в основу прогноза радиологических последствий аварии на АЭС Фукусима Даичи. Было установлено, что для японской когорты в 298577 человек можно ожидать выявления не более 116 случаев заболеваний раком щитовидной железы в связи только со скрининговым эффектом. Радиационная обусловленность отсутствует ввиду малых доз облучения. Важно подчеркнуть, что в действительности в Японии, в префектуре Фукусима было выявлено за рассмотренный период 110 случаев заболеваний раком щитовидной железы, что полностью соответствует прогнозной оценке НРЭР. Проведённые исследования в МРНЦ были отмечены благодарственным письмом руководства МАГАТЭ, основные результаты были доложены на международной конференции в Фукусиме в 2016 г., которые затем были опубликованы издательством Elsevier [4]. МАГАТЭ в 2015 г. опубликовало 5-томное издание по Фукусиме, включающее прогнозные оценки НРЭР [5].

В действующих в настоящее время Международных основных нормах безопасности МАГАТЭ, подготовленных с учётом заключений НКДАР ООН и рекомендаций МКРЗ, рассматриваются три категории облучения: персонал, население, пациенты медицинского облучения. В результате проведённых ранее в НРЭР специализированных научных исследований [6-8] в 2015 г. совместно с сотрудниками ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» впервые в России были подготовлены и утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ А.Ю. Поповой методические рекомендации «Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгено-радиологических исследований» [9]. Указанные методические рекомендации имеют первостепенное значение в связи с необходимостью объективной оценки лучевых нагрузок пациентов при проведении медицинского облучения, в частности, широком внедрении в клиническую практику компьютерной томографии.

Таким образом, выполненные в 2015-2016 гг. научные исследования по теме «Исследование радиационных рисков онкологической заболеваемости и смертности человека при воздействии ионизирующего излучения» позволили закрепить статус Национального радиационно-эпидемиологического регистра как единственного действующего в Российской Федерации сотрудничающего центра ВОЗ по радиационной эпидемиологии и дать научное обеспечение функционирующей на базе МРНЦ Российской научной комиссии по радиологической защите РАН.

2. Разработка новых технологий ядерной медицины и оптимизация лучевой терапии онкологических заболеваний (№ гос. регистрации 115050610007)

Цель исследований заключается в комплексном теоретическом, экспериментальном и клиническом изучении радиобиологических эффектов редко- и плотноионизирующих излучений, разработке и апробации инновационных медицинских технологий для диагностики и терапии злокачественных новообразований, обосновании направлений и методов развития фундаментальных и прикладных экспериментальных исследований.

Предметом исследования являются радиационно-физические процессы, биофизические модели и радиобиологические эффекты ионизирующих излучений с различной линейной потерей энергии (ЛПЭ), предклинические и клинические испытания новых схем и режимов лучевой терапии, технологий лечения онкологических больных.

Характерной особенностью научных исследований по теме является их направленность на практическое использование: на улучшение диагностики онкологических заболеваний и терапии больных, обеспечение радиационной безопасности персонала и пациентов, повышение качества их жизни и социально-трудовой интеграции. Полученные в ходе выполнения НИР приоритетные результаты служат основой для разработки инновационных технологий ядерной медицины, апробации эффективных схем и режимов лучевой терапии, проведения доклинических и клинических испытаний.

В рамках разработки инновационных технологий лучевой терапии выполнены радиобиологические (протоны с энергией 70-250 МэВ, ионы углерода) и клинические (сканирующий протонный пучок установки «Прометеус») исследования. Проведено лечение протонами более 110 пациентов с новообразованиями головы и шеи. Проанализированные итоги лечения пациентов, прошедших курс радикальной протонной терапии в конвенциональном режиме и в режиме умеренного гипофракционирования дневной дозы облучения, свидетельствуют о выраженной регрессии новообразований. Переносимость облучения в режиме умеренного гипофракционирования была удовлетворительной. При сравнительном анализе планов протонной и фотонной терапии (IMRT) отмечено значительное сокращение дозовых нагрузок на органы риска, а в ряде случаев проведение протонной терапии позволило достичь суммарной очаговой дозы в мишени, которую нельзя было бы обеспечить при фотонной терапии в силу непосредственной близости опухоли и критических структур, а также ограничениям по их толерантной дозе.

К наиболее значимым научным результатам исследования эффективности плотной ионизирующего излучения следует отнести:

- комплекс физико-дозиметрических исследований, в которых установлена зависимость оптической плотности плёнок EBТ-2/3 от ЛПЭ при воздействии нейтронного, протонного и ионного излучений и определена эффективность различных дозиметрических систем при оценке поглощённой дозы ионов углерода и протонов в области пика Брэгга;

- получены радиобиологические характеристики сканирующего протонного пучка при облучении с одного и нескольких полей, реакции нормальных и опухолевых тканей; оценено влияние временного фактора при сочетанном действии излучений разного качества; разработаны методологические подходы к описанию модели клетки и монослоя клеток с использованием Geant-4; разработаны критерии для формирования базы данных больных, прошедших курс протонной терапии [10, 11].

Развитие фундаментальных исследований, в частности, идей синергетики в ядерной медицине представляется актуальным с точки зрения изучения зависимости эффективности радиосенсибилизаторов при использовании излучений с различными ЛПЭ. Установлено, что степень ингибирования восстановления цисплатином не зависит от вида излучения (гамма- и альфа-излучение), при этом механизм подавления способности клеток к восстановлению связан с формированием дополнительных невосстанавливаемых повреждений, а не с нарушением самого процесса восстановления, что необходимо учитывать при обосновании новых схем комплексной терапии онкологических больных [12].

Разработка препаратов, меченных радионуклидом ^{188}Re , является в настоящее время одной из интенсивно развивающихся областей ядерной медицины в таких направлениях, как

радионуклидная терапия онкологических и неонкологических заболеваний. Это связано с уникальными ядерно-физическими характеристиками ^{188}Re для создания терапевтической поглощённой дозы в очагах поражения органов и тканей человека. При этом средняя энергия бета-излучения, равная 0,73 и 0,79 МэВ, создаёт оптимальную поглощённую дозу для лечения злокачественных опухолей, а наличие гамма-компонента с энергией излучения 155 кэВ позволяет проводить наблюдение за поведением радионуклида в организме с помощью гамма-камеры. Короткий период полураспада ^{188}Re (17 ч) делает его безопасным для больного и медицинского персонала. ^{188}Re является генераторным радионуклидом, что позволяет бесперебойно использовать его в условиях клиники в любое удобное время для врачей и пациентов. Впервые разработаны лабораторные регламенты технологий получения, методов контроля качества меченых ^{188}Re микросфер альбумина [13].

В связи с разработкой отечественных микроисточников ^{125}I и проведением их клинических испытаний необходимо получение данных о локальных дозах облучения кожи пальцев рук и глаз медицинского персонала – онкорadiолога и медицинского физика. Проведено испытание миниатюрных дозиметров на основе оксида алюминия и диоксида кремния, гидрооксипатита для «*in vivo*» дозиметрии в условиях симуляции радиотерапии. Методом Монте-Карло вычислены коэффициенты перехода от доз облучения дозиметров, расположенных на поверхности тела человека, к дозам облучения органов и тканей. На основании проведённых исследований можно утверждать, что разработанная и реализованная в МРНЦ технология измерения локальных накопленных доз облучения медицинского персонала с применением миниатюрных термолюминесцентных (ТЛ) дозиметров обеспечивает возможность получения инструментальных оценок локальных поглощённых доз при облучении персонала низкоэнергетическими фотонами. Продемонстрирована возможность использования данных подходов при низко- и высокодозной брахитерапии рака предстательной железы [14].

Результатом цитогенетического обследования пациентов с отдалёнными метастазами после многократных курсов терапии ^{131}I с суммарной активностью более 700 мКи стал анализ частоты аберраций в лимфоцитах крови до начала терапии, позволяющий оценить «цитогенетический статус» пациента, который служит показателем индивидуальной радиационной чувствительности. Он также включает информацию о полученной ранее радиационной нагрузке, на основании чего можно ретроспективно оценить суммарную накопленную дозу. Существенно повышенный уровень аберраций может быть предупредительным сигналом о необходимости внесения изменения в схему лечения для предотвращения негативных гематологических осложнений [15].

Отечественные остеотропные радиофармпрепараты (РФП) на основе ^{188}Re – ^{188}Re ОЭДФ (фосфорен) и ^{188}Re золедроновая кислота (золерен) – показали высокое накопление изотопа в патологических очагах. ^{188}Re золедроновая кислота продемонстрировала более высокую аффинность к костно-метастатическим очагам при более быстром выведении из здоровых тканей, что обеспечило менее выраженную миелотоксичность этого препарата. Кроме того, золедроновая кислота обладает доказанным самостоятельным терапевтическим действием на костные метастазы. Также показано, что радионуклидная терапия эффективна не только в отношении бластических метастатических очагов, которые типичны для рака простаты, но и для смешанных и литических метастазов рака молочной железы [16].

Изучены возможности планарной лимфосцинтиграфии с использованием отечественного РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефит для оценки состояния лимфатических коллекторов и выявления стороже-

вых лимфатических узлов у больных меланомой кожи различной локализации до и после лечения. Помимо метода планарной сцинтиграфии, для визуализации сторожевых лимфатических узлов была использована однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией. Показано, что от места расположения первичной опухоли меланомы кожи зависела локализация сторожевых лимфатических узлов [17].

На основании проведённых исследований комбинированного лечения больных клинически локализованной меланомой кожи (предоперационное облучение первичной опухоли, её широкое иссечение с реконструктивной пластикой, биопсия сторожевых лимфатических узлов, а в группах высокого риска лечение было дополнено адъювантной химиотерапией дакарбазином) сделано заключение, что комбинированная терапия первичной меланомы кожи – безопасная и эффективная технология достижения локального контроля при лечении данного заболевания. Биопсия сторожевых лимфатических узлов позволяет выявлять скрытые субклинические регионарные метастазы и предупреждать развитие регионарных рецидивов меланомы кожи у каждого пятого больного без клинических и УЗ-признаков метастатического поражения лимфатических узлов. Адъювантная терапия дакарбазином не вызывает у первичных больных меланомой кожи значимых гематологических сдвигов и явлений иммуносупрессии и отличается удовлетворительной непосредственной переносимостью [18].

Анализ результатов гормонотерапевтического лечения больных раком предстательной железы с применением режима гипофракционирования в РОД 2,5 Гр до СОД 65-67,5 Гр свидетельствует о приемлемой переносимости лечения, что позволяет планировать изучение эффективности и переносимости режима гипофракционирования в РОД 3 Гр, СОД 60 Гр (20 фракций) [19].

В основе разрабатываемой методики модифицированных режимов фракционирования с использованием современных методов лучевой терапии в комплексном лечении местнораспространённого рака молочной железы находится интенсификация локорегионарного воздействия за счёт использования модифицированных методик лучевой терапии, увеличивающих абластичность последующего хирургического вмешательства, а при дробно-протяжённом облучении местно-распространённых процессов способствующих также повышению операбельности. Показано, что использование ускоренного курса облучения в комплексном лечении больных раком молочной железы III стадии позволяет улучшить непосредственные результаты лечения при удовлетворительной переносимости и без снижения качества жизни больных [20].

Полученные в рамках данной темы результаты направлены на улучшение диагностики онкологических заболеваний и лечения больных, обеспечение радиационной безопасности персонала и пациентов, повышение качества их жизни и социально-трудовой интеграции и являются основой для разработки инновационных медицинских технологий, эффективных схем и режимов лучевой терапии, проведения доклинических и клинических исследований.

3. Предклиническое и клиническое изучение возможностей избирательного управления радиочувствительностью опухолей и защитой от повреждения нормальных тканей (№ гос. регистрации 115050610009)

Ранее при выполнении исследований в рамках ГЗ на 2012-2014 гг. была получена новая научная информация об опухолевых стволовых клетках (ОСК), свойства которых, как оказалось, в значительной мере определяют реакцию ткани опухоли на повреждающие воздействия, а их радиоустойчивость повышает риск рецидивирования. Как продолжение этого научного направления, в 2015-2016 гг. проведены работы, в итоге которых не только подтверждены указан-

ные свойства этой популяции, но и прослежена динамика содержания ОСК на разные сроки с учётом поглощённой дозы ионизирующей радиации. Важно, что при этом опыты проведены не только на культурах, но и на клетках перевиваемых солидных опухолей и даже на биопсийном материале от онкобольных, т.е. *in vivo*. Полученные данные позволяют предположить возможность трансции, возвратного перехода части клеток категории «полустволовых» в категорию ОСК в процессе противоопухолевой терапии. Следует особо отметить, что в итоге работ показана корреляция повышенной радиоустойчивости ОСК с экспрессией в этих клетках защитных белков, так называемых белков теплового шока. В эксперименте получены важные в практическом отношении данные, демонстрирующие существенное усиление радиопоражаемости клеток опухолей на фоне фармакологического ингибирования синтеза этих белков. Изучается возможная роль гемопоэтических стволовых клеток, циркулирующих в крови, в процессах опухолевого роста, неоангиогенеза и метастазирования [21].

В отчётный период продолжено изучение характеристик созданных в МРНЦ комплексов детонационных частиц углерода (наноалмазов) с противоопухолевыми препаратами салиномицином и доксирубицином, а также концентратов кондиционных сред из-под культур стволовых клеток. Эти комплексы были использованы для преодоления химиолучевой резистентности перевиваемых опухолей у лабораторных животных, а также в опытах по изучению эффективности терапии радиационных и химиорадиационных повреждений нормальных тканей. Показано, что созданный комплекс салиномицина и детонационных наноалмазов является эффективным химиотерапевтическим агентом и обладает выраженным радиосенсибилизирующим эффектом при локальном облучении крысиной саркомы М-1 и карциномы Льюис у мышей. Завершены работы по оценке безопасности комплекса салиномицина и детонационных наноалмазов для мышей и крыс, что позволяет ходатайствовать о получении разрешения на начало клинических испытаний [22].

С учётом данных литературы о возможности выявления стволовых клеток рака яичника, их свойствах и прогностическом значении выбраны маркеры кластеров дифференцировки, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых стволовых клеток (ОСК) этой локализации. Апробирован проточноцитометрический метод идентификации ОСК в асцитической жидкости больных раком яичника по иммунофенотипам $CD133^{+}Lin^{-}H\ddot{e}xst33342^{+}$ и $CD44^{+}CD117^{+}CD45^{-}H\ddot{e}xst33342^{+}$. Начато накопление данных для последующего анализа прогностического значения доли клеток с указанными иммунофенотипами [23].

Разработана и апробирована методика радиохирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и неинвазивного рака шейки матки с индивидуализацией подходов в зависимости от наличия вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска. Определены молекулярно-биологические особенности вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при инвазивном раке шейки матки с целью дальнейшего изучения прогностического значения этих особенностей в отношении эффективности лучевого/химиолучевого лечения и клинического исхода заболевания [24].

Впервые установлен важный в практическом отношении факт – носительство определённых вариантов аллелей гена аполипопротеина, контролирующего оксидативный стресс, антиоксидантную активность и содержание редокс-активного железа с высокой вероятностью (в 2-3 раза) повышает риск развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы.

Идёт набор клинического материала по оценке эффективности и оптимизации применения электромагнитной гипертермии как составляющей комбинированного лечения опухолей

поздних стадий, метастазов и вариантов радиорезистентных новообразований. Основную группу составили больные раком прямой кишки, метастазами колоректального рака в печень, саркомой мягких тканей и лимфомой Ходжкина. Показано, что данная процедура удовлетворительно переносится больными, повышает радиочувствительность клеток опухоли и может рассматриваться как составляющая комбинированного лечения. В эксперименте на культурах опухолевых клеток и биопсийных образцах изучены особенности экспрессии белков теплового шока как защитных факторов и намечены способы преодоления связанной с этим устойчивости клеток опухолей к повреждающим терапевтическим воздействиям [25].

В опытах на крысах с имплантированной подкожно саркомой М-1 и экспериментальной опухолью крыс РС-1 (альвеолярный рак печени), а также на мышах с карциномой Эрлиха изучено влияние трёх новых препаратов (фуколаминарина, бактериопурпурина и борированного хлорина) на рост и развитие экспериментальной опухоли, оценена их фотодинамическая эффективность в зависимости от дозы препарата, лекарственной формы (гель, сухой порошок), способа введения (внутрибрюшинное или внутрижелудочное введение), а также от параметров проведения фотодинамической терапии. Дана подробная морфологическая характеристика опухолевого узла в разные периоды роста и на разные сроки после фотодинамического воздействия. Явную перспективу имеет борированный хлорин, применение которого позволяет сочетать традиционное фотодинамическое воздействие с эффектами нейтрон-захватной терапии [26].

Проведён анализ информативности, чувствительности и прогностической значимости применения лучевых методов диагностики, прежде всего УЗИ, компьютерной и магниторезонансной томографии для первичной диагностики, стадирования опухолевого процесса, определения тактики лечения и последующего контроля состояния онкобольных с различной локализацией опухолевого очага. Сделаны важные в практическом отношении выводы в отношении используемых способов лучевой диагностики [27].

В экспериментах на мышах получены новые данные о возможности стимуляции кроветворения, супрессированного введением больших доз цитостатика циклофосфана, при помощи стволовых клеток – мезенхимальных либо гемопоэтических, или же при сочетанном их применении. Приведены результаты оптимизации по дозе цитостатика, срокам и последовательности введения стволовых клеток.

В экспериментах на животных показана высокая противолучевая эффективность синтезированного в МРНЦ производного изотиомочевина – ингибитора синтеза оксида азота. Лидерное соединение этого ряда – Т1023, подобно серотонин- и адренергическим вазоактивным радиопротекторам, обладает выраженным вазопрессорным действием, которое при дозах не выше $1/8$ ЛД₅₀ создаёт условия для развития транзиторной циркуляторной гипоксии, способной повышать радиорезистентность биологических объектов. Важно, что при облучении препарат защищает здоровые ткани, но не опухоль. С другой стороны, при той же эффективной дозе на здоровые ткани можно существенно повысить дозу в опухолевом очаге. Заключён контракт с Минобрнауки России и начаты доклинические испытания этого производного изотиомочевина как потенциального противошокового агента для экстремальной медицины. Интерес представляет также впервые выявленный феномен существенного ингибирования метастазирования перевиваемой опухоли Льюис под влиянием селенсодержащего антиоксидантного препарата, созданного при участии МРНЦ [28].

Показано, что импульсное электромагнитное излучение нетепловой интенсивности может оказывать модулирующее влияние на дофамино-0, холино-, ГАМК-ергические и опиатные системы мозга, играющие важнейшую роль в организации высшей нервной деятельности и психофизиологического гомеостаза.

Работы по инновационному для онкологии направлению «Апробирование основных молекулярно-генетических маркеров, имеющих значение для диагностики, прогноза и определения тактики лечения при опухолях различных локализаций» проводились по подтеме ГЗ совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России сотрудниками нескольких клинических подразделений. В настоящее время продолжается сбор клинического материала, выделение ДНК из парафиновых блоков и лейкоцитов периферической крови. В ходе ПЦР в реальном времени и прямого секвенирования по Сенжеру выявляются мутации генов BRAF, BRCA, KRAS, NRAS, cKIT, PDGFRA для исследования молекулярно-генетических маркеров, влияющих на эффективность терапии и прогноз заболевания. Проводится исследование структуры кодирующих участков гена RET (экзоны 8, 10, 11, 3,14,15) с прилегающими участками интронов для выявления герминальных мутаций и полиморфных вариантов гена с целью исследования особенностей течения и клинических проявлений заболевания у больных с наследственной формой медуллярного рака щитовидной железы.

Подводя промежуточные итоги, можно заключить, что исследования потери гена AURKA и генов в локусе 1p36 не позволяют усовершенствовать используемую цитогенетическую панель прогноза течения лимфом, в то время как нарушения генов IGH могут являться независимым прогностическим фактором, практическую значимость которого еще предстоит оценить. У больных лимфомой Ходжкина наблюдается высокая частота лимфоцитов с нарушением синхронности репликации генов TP53 и AURKA. Для определения значимости этого явления требуются дальнейшие исследования в данном направлении. Показателем высокой эффективности неоадъювантной химиолучевой терапии рака желудка являются патоморфологические признаки его регрессии и снижения злокачественного потенциала. Динамика изменения экспрессии P53, Ki67, Cyclin D1 в результате неоадъювантной терапии может служить критерием оценки степени лечебного патоморфоза и параметром определения прогноза рака желудка [29].

В рамках общей с МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России темы в 2015-2016 гг. выполнялась работа «Исследование морфофункционального состояния витрифицированной ткани яичника онкологических пациенток в системах *in vitro* и *in vivo*». Морфофункциональный анализ с применением маркеров пролиферации, ангиогенеза и структурной целостности клеток мезенхимального происхождения свидетельствует о хорошей морфологической сохранности пула примордиальных фолликулов в витрифицированной овариальной ткани и быстром восстановлении жизнеспособности её клеточных компонентов после размораживания. Отмечается высокая резистентность стромальных клеток и капиллярной сети овариальной ткани к процедуре витрификации и инкубации размороженных образцов [30].

Оценка жизнеспособности клеток витрифицированных и размороженных образцов ткани яичника пациентов с онкологической и другими патологиями, проведённая с помощью Rh123- и МТТ-тестов, позволяют считать перспективной применённую методику витрификации ткани яичника с целью сохранения фертильности женщин репродуктивного возраста [31].

Таким образом, приведённые в разделах 1, 2 и 3 результаты исследований при выполнении ГЗ в 2015-2016 гг. и составляющие основную часть научной деятельности Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба свидетельствуют о высоком методическом и организационном уровне проведения биомедицинских исследований, использование которых позволяет решать широкий спектр задач онкорadiологии:

- формирование групп высокого риска возникновения онкологических заболеваний среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию, на основе индивидуальных особенностей соматического мутагенеза, репарации повреждений ДНК, генетического полиморфизма и т.д.;
- создание новых методов персонализированной медицины на основе учёта индивидуальных молекулярно-клеточных особенностей опухолевого процесса, включая размер пула опухолевых стволовых клеток, мутационный профиль опухолевых клеток, эпигенетические изменения и др.;
- совершенствование лучевой и комбинированной терапии онкологических больных на основе разработки новых радиомодификаторов, позволяющих повысить радиочувствительность опухолевой ткани и/или защитить нормальную ткань, разработки новых средств таргетной доставки противоопухолевых химиопрепаратов в клетки-мишени с применением современных нанотехнологий, разработки новых радиофармпрепаратов.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой актуальности выбранных направлений исследований, имеющих не только научную новизну, но и, что самое главное, практическую значимость. Именно они являются свидетельством эффективности использования синтеза фундаментальных и прикладных исследований для разработки новых медицинских радиологических технологий внедрения их в медицинскую практику. Продолжение научных исследований МРНЦ в области медицинской радиологии, радиационной биологии и радиационной эпидемиологии, несомненно, будет способствовать укреплению национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья граждан России.

Литература

1. Российский национальный доклад. 30 лет чернобыльской аварии: итоги и перспективы преодоления ее последствий в России, 1986-2016 /Под общ. ред. В.А. Пучкова, Л.А. Большова. М.: МЧС России, ИБРАЭ РАН, 2016. 202 с.
2. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет /Под общей ред. чл.-корр. РАН В.К. Иванова, чл.-корр. РАН А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Sources. Effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2016 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York: United Nations, 2017. 502 p.
4. **Ivanov V., Kashcheev V., Chekin S., Maksoutov M., Tumanov K., Menyajlo A., Vlasov O., Kochergina E., Kashcheeva P., Shchukina N., Korelo A., Seleva N., Galkin V., Kaprin A., Saenko V., Yamashita S.** Results of the thyroid cancer epidemiological survey in Russia following the Chernobyl accident //Thyroid Cancer and Nuclear Accidents. Long-Term Aftereffects of Chernobyl and Fukushima /Eds.: S. Yamashita, G. Thomas. Elsevier, 2017. P. 87-95.
5. The Fukushima Daiichi Accident. Technical Volume 4/5: Radiological Consequences. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2015. 245 p.
6. **Кащеев В.В., Меняйло А.Н., Пряхин Е.А., Чекин С.Ю., Иванов В.К.** Оценка и сравнение радиационных рисков медицинского и профессионального облучений //Радиация и риск. 2015. Т. 24, № 3. С. 5-15.
7. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Pryakhin E.A., Tsyb A.F., Mettler F.A.** Estimating the lifetime risk of cancer associated with multiple CT scans //J. Radiol. Prot. 2014. V. 34, N 4. P. 825-841. doi: 10.1088/0952-4746/34/4/825.
8. **Kashcheev V.V., Pryakhin E.A., Menyaylo A.N., Chekin S.Yu., Ivanov V.K.** Comparing risk estimates following diagnostic CT radiation exposures employing different methodological approaches //Health Phys. 2014. V. 106, N 6. P. 806-811. doi: 10.1097/HP.0000000000000096.
9. **Иванов В.К., Кащеев В.В., Кащеева П.В., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Пряхин Е.А., Балонов М.И., Голиков В.Ю., Звонова И.А., Кальницкий С.А., Братилова А.А., Водоватов А.В., Сарычева С.С., Чипига Л.А., Шацкий И.Г., Тюрин И.Е., Лазебная Г.В.** Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований: Методические рекомендации МР 2.6.1.0098-15. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 34 с.
10. **Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Корякин С.Н., Галкин В.Н.** Комплекс протонной терапии сканирующим пучком «Прометеус»: радиологические основы и перспективы //Исследования и практика в медицине. 2017. Спецвыпуск 1. С. 107.
11. **Соловьев А.Н., Фёдоров В.В., Потетня В.И., Нечаев В.В.** Особенности моделирования адронных взаимодействий с помощью Geant4 при решении задач лучевой терапии //Электронное моделирование. 2015. Т. 37, № 3. С. 111-119.
12. **Evstratova E.S., Kim J.-H., Kim Y.-K., Kim J.K., Petin V.G.** Chemical inhibition of cell recovery after irradiation with sparsely and densely ionizing radiation //J. Radiat. Industry. 2016. V. 10, N 4. P. 199-204.
13. **Petrev V.M., Tishchenko V.K., Kurilchik A.A., Skvortsov V.G.** Pharmacokinetic properties of new anti-tumor radiopharmaceutical on the basis of diamond nanoporous composites labeled with Rhenium-188 //J. Phys.: Conf. Ser. 2017. V. 784, N 4. P. 1-5.
14. **Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Мардынский Ю.С., Колыженков Т.В., Петухов А.Д., Богачева В.В., Ахмедова У.А., Яськова Е.К., Лепилина О.Г., Санин Д.Б., Скворцов В.Г., Иванников А.И., Хайлов А.М., Анохин Ю.Н.** Локальные поглощённые дозы облучения медицинского персонала при брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками ¹²⁵I российского производства //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 1. С. 44-59.

15. **Хвостунов И.К., Крылов В.В., Родичев А.А., Шепель Н.Н., Коровчук О.Н.** Биодозиметрическая оценка общего облучения при использовании радиоактивного йода для лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы //Радиация и риск. 2015. Т. 24, № 4. С. 62-73.
16. **Kochetova T., Krylov V., Voloznev L., Bobrov R., Beloserova M., Spichencova O.** ^{188}Re -HEDP and ^{188}Re -Zoledronic acid for palliative treatment of bone metastases //World J. Nucl. Med. 2016. V. 15, Suppl. 1. P. 22.
17. **Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В., Давыдов Г.А., Стародубцев А.Л., Олейник Н.А., Двинских Н.Ю.** Биопсия сторожевых лимфатических узлов с использованием отечественного РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефит в лечении локализованной меланомы кожи //Исследования и практика в медицине. 2017. Спецвыпуск 1. С. 66.
18. **Фомина Е.С., Гуменецкая Ю.В., Кудрявцева Г.Т., Кудрявцев Д.В., Семин Д.Ю.** Комплексное лечение меланомы кожи головы и шеи //Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. Обнинск, 2016. С. 126-127.
19. **Стриканова И.А., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Иванова И.Н., Макарова К.С.** Дистанционная лучевая терапия в режиме гипофракционирования при раке предстательной железы //Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. Обнинск, 2016. С. 113-115.
20. **Гоголин Д., Гулидов И., Рагулин Ю.** Лучевая терапия в лечении немелкоклеточного рака лёгкого //Врач. 2016. № 2. С. 46-48.
21. **Матчук О.Н., Замулаева И.А.** Высокий радиационно-индуцированный уровень белков теплового шока с молекулярной массой 27 и 70 КДА – характерная особенность радиорезистентных клеток sp в культуре рака молочной железы линии MCF-7 //Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 4. С. 382-388.
22. **Коноплянников А.Г., Алексенский А.Е., Злотин С.Г., Смирнов Б.Б., Кальсина С.Ш., Лепехина Л.А., Семенкова И.В., Агаева Е.В., Бабоян С.Б., Рюмшина Е.А., Носаченко В.В., Коноплянников М.А.** Комплексы детонационных наноалмазов с ингибиторами раковых стволовых клеток или с паракринными продуктами мезенхимальных стволовых клеток как новые потенциальные лекарственные средства //Кристаллография. 2015. Т. 60, № 5. С. 831-836.
23. **Крикунова Л.И., Киселева В.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А.** Молекулярные предикторы при онкогинекологических заболеваниях //Исследования и практика в медицине. 2015. Спецвыпуск 1. С. 54.
24. **Кулиева Г.З., Вербинская Н.И., Рыкова Е.В., Крикунова Л.И.** Возможности брахитерапии рака шейки матки //Исследования и практика в медицине. 2017. Спецвыпуск 1. С. 67.
25. **Курпешев О.К., Флоровская Н.Ю., Лебедева Т.В.** Результаты паллиативной термохимиотерапии метастазов колоректального рака в печень //Вопросы онкологии. 2016. Т. 62, № 1. С. 85-90.
26. **Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Осипчук Ю.С., Дрожжина В.В., Малова Т.И., Ольшеская В.А.** Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина Е6 //Радиация и риск. 2016. Т. 25, № 3. С. 57-65.
27. **Шикина Е.С., Паршин В.С.** Возможности компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественных узловых образований и при папиллярном раке щитовидной железы //Диагностическая и интервенционная радиология. 2016. Т. 10, № 4. С. 28-34.
28. **Филимонова М.В., Южаков В.В., Шевченко Л.И., Бандурко Л.Н., Севаньяева Л.Е., Макаrchук В.М., Чеснакова Е.А., Шевчук А.С., Цыганова М.Г., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Суринова В.И.** Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нового ингибитора синтаз оксида азота T1023 //Молекулярная медицина. 2015. № 1. С. 61-64.
29. **Шкаврова Т.Г., Михайлова Г.Ф., Цепенко В.В., Рябикина Н.В., Павлов В.В.** Асинхронная репликация генов TP53 и AURKA у больных лимфомой Ходжкина //Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. Обнинск, 2016. С. 139.

30. **Малинова И.В., Южаков В.В., Киселева М.В., Бандурко Л.Н., Комарова Е.В., Ингель И.Э., Севаньякаева Л.Е., Фомина Н.К.** Морфофункциональное изучение жизнеспособности витрифицированной овариальной ткани (материалы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», Москва, 19-21 мая 2016 г.) //Исследования и практика в медицине. 2016. Спецвыпуск. С. 109.
31. **Южаков В.В., Киселева М.В., Малинова И.В., Бандурко Л.Н., Комарова Е.В., Яковлева Н.Д.** Изучение действия витрификации на функциональную морфологию овариальной ткани //Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. Обнинск, 2016. С. 145-148.

Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice

Kaprin A.D.¹, Galkin V.N.², Zhavoronkov L.P.², Ivanov V.K.², Ivanov S.A.², Romanko Yu.S.²

¹ NMRRC Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

² A. Tsyb MRRC, Obninsk

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, the branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation is the one of the largest and oldest radiological research institutions, which is capable to translate its own research findings of basic studies into clinical practice. Existence of Experimental, Clinical and Radiation-epidemiological research sectors allows the Center to solve a wide range of radiobiological problems and provide clinical researchers with new knowledge of cancer diseases and their treatment. With account of A. Tsyb MRRC capabilities the Ministry of Health gave the Center the research tasks of the nationwide scale. The research was carried out in the following directions: development of novel nuclear medicine technology and optimization of radiation therapy for cancer; analysis of possibilities to modify radioresistance of tumor and normal tissues based on new knowledge of mechanisms of carcinogenesis; evaluation of attributable risks from chronic exposure to low-level radiation. The article presents the review of main findings of the studies implemented in 2015-2016. The results were published in 243 articles, 16 monographs, presented in Russian and International scientific forums, and protected by 16 patents.

Key words: *radiation medicine, radiation biology, radiation epidemiology, biomedical effects of ionizing radiation, radiation-induced risks, novel medical technologies, radiology, radiation therapy, nuclear medicine, cancer diseases, radiosensitivity, radioresistance.*

References

1. *Russian National Report. 30 years of the Chernobyl accident: results and prospects of overcoming its consequences in Russia, 1986-2016.* Eds.: V.A. Puchkov, L.A. Bolshov. Moscow, EMERCOM of Russia, IBRAE RAS, 2016. 202 p. (In Russian).
2. *Health effects of Chernobyl: prediction and actual data 30 years after the accident.* Eds.: Corresponding Member of RAS V.K. Ivanov, Corresponding Member of RAS A.D. Kaprin. Moscow, GEOS, 2015. 450 p. (In Russian).
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Sources. Effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2016 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations, 2017. 502 p.
4. **Ivanov V., Kashcheev V., Chekin S., Maksimov M., Tumanov K., Menyajlo A., Vlasov O., Kochergina E., Kashcheeva P., Shchukina N., Korelo A., Seleva N., Galkin V., Kaprin A., Saenko V., Yamashita S.** Results of the thyroid cancer epidemiological survey in Russia following the Chernobyl accident. In: Thyroid

Kaprin A.D. – General Director, Academician of RAS, MD, Prof. NMRRC. **Galkin V.N.** – Director, MD, Prof.; **Zhavoronkov L.P.** – Deputy Director, MD; **Ivanov V.K.** – Deputy Director, Chairman of RSCRP, Corresponding Member of RAS; **Ivanov S.A.** – Deputy Director, MD; **Roman-ko Yu.S.*** – Head of Dep., MD, Prof. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolev str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel. (484) 399-30-88; e-mail: chiefNOO@mrcc.obninsk.ru.

- Cancer and Nuclear Accidents. Long-Term Aftereffects of Chernobyl and Fukushima. Eds.: S. Yamashita, G. Thomas. Elsevier, 2017, pp. 87-95.
5. The Fukushima Daiichi Accident. Technical Volume 4/5: Radiological Consequences. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2015. 245 p.
 6. **Kashcheev V.V., Menailo A.N., Pryakhin E.A., Chekin S.Yu., Ivanov V.K.** Assessment and comparison of cancer risks associated with medical and occupational exposure to radiation. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2015, vol. 24, no. 3, pp. 5-15. (In Russian).
 7. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Pryakhin E.A., Tsyb A.F., Mettler F.A.** Estimating the lifetime risk of cancer associated with multiple CT scans. *J. Radiol. Prot.*, 2014, vol. 34, no. 4, pp. 825-841. doi: 10.1088/0952-4746/34/4/825.
 8. **Kashcheev V.V., Pryakhin E.A., Menyaylo A.N., Chekin S.Yu., Ivanov V.K.** Comparing risk estimates following diagnostic CT radiation exposures employing different methodological approaches. *Health Phys.*, 2014, vol. 106, no. 6, pp. 806-811. doi: 10.1097/HP.0000000000000096.
 9. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Kashcheeva P.V., Chekin S.Yu., Menyajlo A.N., Pryakhin E.A., Balonov M.I., Golikov V.Yu., Zvonova I.A., Kalnitsky S.A., Bratilova A.A., Vodovатов A.V., Sarycheva S.S., Chipiga L.A., Shatsky I.G., Tyurin I.E., Lazebnaya G.V.** Assessment of radiation risk in patients with X-ray radiological studies. Methodical recommendations MR 2.6.1.0098-15. Moscow, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2015. 34 p. (In Russian).
 10. **Ulyanenko S.E., Lychagin A.A., Koryakin S.N., Galkin V.N.** The proton therapeutic facility with active scanning beam system Prometheus: radiological basics and perspectives. *Issledovaniya i praktika v medicine – Research'n Practical Medicine Journal*, 2017, sp. issue 1, p. 107. (In Russian).
 11. **Solovev A.N., Fedorov V.V., Potetnya V.I., Nechaev V.V.** Modeling peculiarities of hadronic interactions for solving the problems of radiation treatment using Geant4. *Jelektronnoe modelirovanie – Electronic Simulation*, 2015, vol. 37, no. 3, pp. 111-119. (In Russian).
 12. **Evstratova E.S., Kim J.-H., Kim Y.-K., Kim J.K., Petin V.G.** Chemical inhibition of cell recovery after irradiation with sparsely and densely ionizing radiation. *J. Radiat. Industry*, 2016, vol. 10, no. 4, pp. 199-204.
 13. **Petrieve V.M., Tishchenko V.K., Kurilchik A.A., Skvortsov V.G.** Pharmacokinetic properties of new anti-tumor radiopharmaceutical on the basis of diamond nanoporous composites labeled with Rhenium-188. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2017, vol. 784, no. 4, pp. 1-5.
 14. **Stepanenko V.F., Biryukov V.A., Karjakin O.B., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Mardinskiy Yu.S., Kolyzhenkov T.V., Petukhov A.D., Bogacheva V.V., Akhmedova U.A., Yaskova E.K., Lepilina O.G., Sanin D.B., Skvortsov V.G., Ivannikov A.I., Khailov A.M., Anokhin Yu.N.** Local absorbed doses of irradiation of medical personnel at brachytherapy of prostate cancer using ¹²⁵I microsources of Russian production. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 1, pp. 44-59. (In Russian).
 15. **Khvostunov I.K., Krylov V.V., Rodichev A.A., Shepel N.N., Korovchuk O.N.** The biodosimetry assessment of whole body exposure after administration of iodine therapy to differentiated thyroid cancer patients. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2015, vol. 24, no. 4, pp. 62-73. (In Russian).
 16. **Kochetova T., Krylov V., Voloznev L., Bobrov R., Beloserova M., Spichencova O.** ¹⁸⁸Re-HEDP and ¹⁸⁸Re-Zoledronic acid for palliative treatment of bone metastases. *World J. Nucl. Med.*, 2016, vol. 15, suppl. 1, p. 22.
 17. **Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V., Davydov G.A., Starodubtsev A.L., Oleynik N.A., Dvinskikh N.Yu.** Sentinel lymph node biopsy using the domestic diagnostic radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Technephyt for treatment clinically localized cutaneous melanoma. *Issledovaniya i praktika v medicine – Research'n Practical Medicine Journal*, 2017, sp. issue 1, p. 66. (In Russian).
 18. **Fomina E.S., Gumenetskaya Yu.V., Kudryavtseva G.T., Kudryavtsev D.V., Semin D.Yu.** Complex treatment of cutaneous melanoma of head and neck. Proceedings of the Research and Practical Conference "Radiation and organism". Obninsk, 2016, pp. 126-127. (In Russian).

19. **Strikanova I.A., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Ivanova I.N., Makarova K.S.** Distant radiation therapy in the mode of hypofractionation in prostate cancer. Proceedings of the Research and Practical Conference "Radiation and organism". Obninsk, 2016, pp. 113-125. (In Russian).
20. **Gogolin D., Gulidov I., Ragulin Yu.** Radiation therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Vrach – The Doctor*, 2016, no. 2, pp. 46-48. (In Russian).
21. **Matchuk O.N., Zamulaeva I.A.** A high radiation-induced level of heat shock proteins with a molecular mass of 27 and 70 KDA is a characteristic feature of sporadic sp cells in the MCF-7 breast cancer culture. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija – Radiation Biology. Radioecology*, 2016, vol. 56, no. 4, pp. 382-388. (In Russian).
22. **Konoplyannikov A.G., Kalsina S.S., Lepehina L.A., Semenkova I.V., Agaeva E.V., Baboyan S.B., Rjumshina E.A., Nosachenko V.V., Alekseenskiy A.E., Zlotin S.G., Smirnov B.B., Konoplyannikov M.A.** Detonation nanodiamond complexes with cancer stem cells inhibitors or paracrine products of mesenchymal stem cells as new potential medications. *Kristallografija – Crystallography Reports*, 2015, vol. 60, no. 5, pp. 831-836. (In Russian).
23. **Krikunova L.I., Kiseleva V.I., Mkrtchjan L.S., Zamulaeva I.A.** Molecular predictive factors in gynecologic cancers. *Issledovaniya i praktika v medicine – Research'n Practical Medicine Journal*, 2015, sp. issue 1, p. 54. (In Russian).
24. **Kulieva G.Z., Verbinskaya N.I., Rykova E.V., Krikunova L.I.** Possibilities of brachytherapy for cervical cancer. *Issledovaniya i praktika v medicine – Research'n Practical Medicine Journal*, 2017, sp. issue 1, p. 67. (In Russian).
25. **Kurpeshev O.K., Florovskaya N.Yu., Lebedeva T.V.** Results of palliative thermochemotherapy for colorectal cancer metastases to the liver. *Voprosy onkologii – Problems in Oncology*, 2016, vol. 62, no. 1, pp. 85-90. (In Russian).
26. **Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Osipchuk Yu.S., Drozhzhina V.V., Malova T.I., Ol'shevskaya V.A.** Study of effectiveness of photodynamic therapy for PC-1 experimental tumors with a liposomal form of boronated derivative of chlorine e6 photosensitizer. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2016, vol. 25, no. 3, pp. 57-65. (In Russian).
27. **Shikina E.S., Parshin V.S.** Possibilities of compressive and shear wave elastography in differential diagnosis of benign nodules and papillary thyroid cancer. *Diagnostichesteskaja i intervencionnaja radiologija – Diagnostic and Interventional Radiology*, 2016, vol. 10, no. 4, pp. 28-34. (In Russian).
28. **Filimonova M.V., Yuzhakov V.V., Shevchenko L.I., Bandurko L.N., Sevankaeva L.E., Makarchuk V.M., Chesnakova E.A., Shevchuk A.S., Tsyganova M.G., Fomina N.K., Ingel I.E., Surinova V.I.** Experimental study of antitumor activity of new nitric oxide synthase inhibitor T1023. *Molekuljarnaja medicina – Molecular Medicine*, 2015, no. 1, pp. 61-64. (In Russian).
29. **Shkavrova T.G., Mihajlova G.F., Tsepenko V.V., Ryabikina N.V., Pavlov V.V.** Asynchronous replication of TP53 and AURKA genes in patients with Hodgkin's lymphoma. Proceedings of the Research and Practical Conference "Radiation and organism". Obninsk, 2016, p. 139. (In Russian).
30. **Malinova I.V., Yuzhakov V.V., Kiseleva M.V., Bandurko L.N., Komarova E.V., Ingel I.E., Sevankaeva L.E., Fomina N.K.** The morphofunctional study of the viability of vitrified ovarian tissue (Proceedings of the I National Congress "Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment", Moscow, 19-21 May 2016). *Issledovaniya i praktika v medicine – Research'n Practical Medicine Journal*, 2016, sp. issue, p. 109. (In Russian).
31. **Yuzhakov V.V., Kiseleva M.V., Malinova I.V., Bandurko L.N., Komarova E.V., Yakovleva N.D.** The study of the vitrification effect on the functional morphology of ovarian tissue. Proceedings of the Research and Practical Conference "Radiation and organism". Obninsk, 2016, pp. 145-148. (In Russian).