

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Л.І. Сімонова,
В.З. Гертман,
Л.В. Білогурова

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків*

Моделювання місцевих променевих ушкоджень шкіри на лабораторних тваринах

Simulation of local radiation skin lesions
on laboratory animals

Створення експериментальної моделі є основоположною вимогою для отримання первинних доказових даних у медичних дослідженнях [1–3].

Експериментальні моделі мають імітувати або хвороби, що спонтанно виникають, або патологічні стани, які є наслідком несприятливої дії зовнішнього середовища, травми, чи впливу яких-небудь шкідливих чинників [4, 5]. Вони служать насамперед для вивчення механізмів виникнення захворювань, закономірностей перебігу патологічних станів, а також є ідеальними об'єктами для випробовування ефективності ліків і різних методів лікування. При цьому слід враховувати, що жодна модель не може бути повністю ідентична оригіналу, тобто не може відтворити всі явища, які спостерігаються при захворюваннях у людини. Вважається, що достатньо адекватною є модель, яка імітує найістотніші характеристики патології, яка вивчається, проте їх виділення і відтворення є вельми складним [5, 6].

Зважаючи на важливість для медицини біологічного моделювання, в даний час створено чимало експериментальних моделей найбільш поширених захворювань людини — від стандартних клітинних культур до ліній генетично змінених тварин, передусім гризунів. На гризунах існують готові моделі багатьох захворювань людини — лінії мишей і щурів з гіпертензією, що спонтанно розвивається, діабетом, захворюваннями печінки, спонтанними злоякісними пухлинами і т.ін. [5]. Особливо зацікавлюють лінії так званих «голих» мишей, що характеризуються імунодефіцитом (nude mice, hairless mice). Ці лінії (HR) призначені не тільки для імунологічних досліджень, з їх допомогою часто відтворюють різні захворювання і травматичні стани, зокрема радіаційні ураження шкіри [7, 8]. В аспекті даної теми

слід зазначити, що для вивчення патогенезу і розробки методів лікування системних захворювань сполучної тканини (колагенозів) виведено лінії мишей з так званою «товстою шкірою» (tight skin mouse — TSK або TSM-лінії). Цих же мишей іноді використовують для відтворення фіброзів шкіри при дії різного роду чинників, зокрема радіаційних [9, 10].

Все ширше також використовують лінії так званих «нокаутних» (knockout) мишей і навіть щурів з видаленням або зміною певних генів, в основному для вивчення ролі генів і пов'язаних з ними речовин у розвитку патологічних реакцій [11–14].

Останнім часом більшість експериментальних досліджень у розвинених країнах проводяться на мишах, друге місце займають дослідження з використанням лабораторних щурів різних ліній (яких, проте, значно менше, ніж ліній мишей). Решта всіх лабораторних тварин (морські свинки, хом'яки, лабораторні свині і тому подібні) зазвичай використовують зрідка, тільки за наявності специфічних цілей дослідження. У останні десятиріччя з етичних міркувань в експериментальній медицині практично не використовують собак і приматів.

Таким чином, для вивчення патогенезу поширених захворювань людини і випробовування різних методів їх лікування створено значну кількість практично готових експериментальних моделей, тобто ліній лабораторних тварин, у яких ці захворювання розвиваються спонтанно або викликаються доволі простими стандартними діями.

Інакше йде справа з моделюванням різних травм і уражень, зокрема й радіаційного походження.

Моделі радіаційних уражень відрізняються великою різноманітністю залежно від цілей до-

сліджень, що проводяться. Вони прагнуть імітувати як важкі радіаційні ураження, які можуть виникати в результаті радіаційних аварій, військових зіткнень або терористичних актів, так і клінічні ситуації, наприклад, побічні ефекти радіотерапії [15–19]. Лікування радіаційних ускладнень, що розвиваються при медичних діагностичних і лікувальних заходах, є важливою біологічною та медичною проблемою, проте для моделювання подібних ускладнень не існує єдиних стандартів. Повною мірою це стосується й моделювання радіаційних уражень шкіри.

Місцеві променеві ураження (МПУ) шкіри найчастіше розвиваються при проведенні променевої терапії (ПТ) онкологічним хворим [15, 16]. Окрім цього, останнім часом досить часто фіксують виникнення МПУ при виконанні маніпуляцій в інтервенційній кардіології і кардіохірургії, наприклад, при ендоваскулярних втручаннях на коронарних артеріях, ангіопластиці і тому подібному [20–22]. Радіаційні ураження шкіри інколи зустрічаються в осіб, професійно пов'язаних з іонізуючими випромінюваннями, а також при деяких діагностичних процедурах [17–19, 23].

Для відтворення подібних ситуацій дослідники використовують різні види лабораторних тварин, різні джерела іонізуючої радіації, різні дози опромінення, а також різні ділянки шкіри піддослідних. Досить істотно відрізняються критерії оцінки ступеня тяжкості радіаційного ураження шкіри у тварин, причому деякі експериментатори розробляють для цього свої класифікаційні системи [24, 25]. Проте, великий інтерес являє ознайомлення з існуючими моделями радіаційних уражень шкіри на експериментальних тваринах.

Найважчий варіант МПУ — променеві виразки шкіри — в останні десятиліття моделюють доволі рідко. Це, очевидно, можна пояснити тим, що в клінічній практиці подібні ранні ураження шкіри нині практично не зустрічаються, оскільки використовуються сучасні вдосконалені методи проведення ПТ. У літературі іноді трапляються описи клінічних випадків пізніх променевих виразок (через 10–20 і більше років після ПТ) [15, 23].

Втім, деякі дослідники вважають, що на експериментальній моделі променевої виразки мож-

на найнаочніше продемонструвати ефективність яких-небудь методів лікування МПУ. Зокрема, подібні дослідження проводять у Росії.

Наприклад, у Медичному радіологічному центрі РАМН (м. Обнінськ, Росія) для оцінки ранозагоювальної дії фотодинамічної терапії розробили експериментальну модель променевих виразок, викликаних локальним рентгенівським опроміненням ділянки нижньої половини спини у щурів лінії Вістар в дозах 84,4 і 211,0 Гр [26]. Аналогічна модель МПУ у вигляді променевої виразки (опромінювання нижньої половини спини щурів у дозі 80 Гр) служила цим же дослідникам для вивчення реакцій периферичної крові і швидкості загоювання променевих виразок при їх лікуванні за допомогою лазерного випромінювання як ізольовано, так і в поєднанні з фотосенсибілізатором [27].

У Російському онкологічному науковому центрі ім. М.М. Блохіна проводили експерименти зі зниження тяжкості променевих ушкоджень шкіри за допомогою магнітоінфрачервоного лазерного апарата на моделі рентгенівського опромінення в дозах 30–36 Гр одноразово і 45 Гр фракціоновано — ступні задньої кінцівки мишей. Залежно від дози, розвивалися МПУ різного ступеня тяжкості, аж до променевих виразок. Дослідники наводять шкалу тяжкості променевих реакцій шкіри стопи мишей [24].

В Україні, в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва (Харків) для розробки нових методів лікування променевих ушкоджень шкіри модель променевої виразки традиційно відтворюється на щурах з рентгенівським опромінюванням ділянки задньої кінцівки в діапазоні 60–80 Гр [28–31].

Модель МПУ шкіри у вигляді променевих виразок задньої кінцівки щурів лінії Вістар, отриманих в результаті гамма-опромінення кобальтом-60 (дози 40, 50 і 60 Гр), використовували в роботах китайських вчених (відділення онкології Пекінського шпиталю традиційної китайської медицини, Центральний Медичний університет, Опіковий інститут, Пекін, Китай) для вивчення лікувального ефекту препаратів традиційної китайської медицини, наприклад, пігулок з кореня імбиру [32], а також для з'ясування ролі експресії тромбоцитарного фактора росту А і його рецепторів [33].

Загалом можна вважати, що для моделювання променевих виразок шкіри в експериментах використовують в основному гризунів (мишей і щурів), які отримують локальне опромінення різних ділянок тіла в дозовому діапазоні 40–80 Гр. Проте, слід зазначити, що моделі радіаційних уражень шкіри такого ступеня тяжкості використовують досить рідко.

Найпопулярнішими експериментальними моделями променевих пошкоджень шкіри є променеві дерматити (radiodermatitis). Подібні пошкодження часто трапляються у клінічній практиці при ПТ злоякісних новоутворів і пошук засобів і методів їх лікування є актуальним завданням [15, 16, 23]. При цьому для лікування променевих дерматитів дуже часто випробовують лікарські засоби і методи, що добре зарекомендували себе в інших галузях медицини. Різноманіття подібних засобів і моделей для їх випробування досить велике, хоча механізми розвитку променевих ушкоджень шкіри досі не з'ясовані, як не ясні й механізми ранозагоювальної дії більшості застосовуваних лікувальних засобів. Проте, в останні роки з'являється все більше робіт, спрямованих не тільки на констатацію фактів, але й на розкриття механізмів позитивного клінічного ефекту.

Так, у відділенні радіаційної онкології Університету Рочестера (Нью-Йорк, США) для вивчення ефективності препарату «Целекоксиб» були використані лінійні миші з пухлинами грудної залози (МСА-35), опромінені в дозі 50 Гр. При цьому у чверті тварин розвивалися тяжкі дерматити здорової шкіри. Проведене дослідження не тільки показало ефективність застосування даного препарату для лікування радіодерматитів, але також дозволило зробити певні висновки про деякі механізми їх розвитку. Оскільки целекоксиб є інгібітором циклооксигенази-2, яка призводить до утворення простагландинів з арахідонової кислоти, і, тим самим, бере участь в утворенні низки прозапальних цитокінів, то їх викид, очевидно, відіграє велику роль у розвитку променевих ушкоджень шкіри. В результаті проведених досліджень науковці роблять висновок про наявність у целекоксибу радіозахисних властивостей [34].

Модель променевого дерматиту на мишах була використана американськими дослідниками для

вивчення радіопротекторної ефективності препарату «Ескулентозид А». Тваринам локально опромінювали праву задню лапу в дозі 30 Гр [35]. Дослідники відзначають, що в частини тварин у віддалений період розвивалися також і променеві фібрози шкіри.

У Ветеринарному медичному центрі університету штату Флорида (Гейнсвілл, США) проводили подвійне сліпе проспективне плацебо-контрольоване дослідження клінічної ефективності преднізону для лікування гострих променевих дерматитів, які можуть виникати в результаті променевої терапії онкологічних захворювань у домашніх тварин. Для моделювання радіодерматиту ділянку шкіри здорових собак піддавали фракціонованому опромінюванню в дозі 48 Гр [36].

Японські вчені (відділ фізіології Стоматологічного університету, Токіо, Японія) вивчали закономірності розвитку радіоіндукованих мукозитів і дерматитів ротової порожнини на щурах, яким опромінювали ліву щоку в дозі 15 Гр [37]. Модель використовували також для вивчення лікувальної ефективності гелю «Алопуринол».

В Інституті радіаційного захисту і ядерної безпеки (Париж, Франція) для моделювання радіаційного дерматиту використовували імунодефіцитних мишей лінії NOD/SCID, задню кінцівку яких піддавали гамма-опроміненню (кобальт-60) в дозі 30 Гр. Метою роботи було дослідження ефективності людських мезенхімальних стовбурових клітин як засобу, який може поновити пошкоджену при радіаційних діях шкіру. Дослідники відзначають високу ефективність нової стратегії лікування радіаційних дерматитів [38].

Вченими відділення радіаційної онкології і відділення дерматології Національного університету (Корея) була використана модель радіодерматиту на «голих» мишах, яких піддавали фракціонованому локальному опромінюванню в ділянці спини, — сумарна доза 40 Гр (10 Гр × 4) [7]. На цій моделі вивчали тонкі молекулярні механізми, які лежать в основі виникнення радіодерматитів, а саме регуляцію транскрипції, сигнальну трансдукцію, клітинні комунікації і клітинну загибель. Цю ж модель радіодерматиту («голі» миші, опромінені локально в ділянці спи-

ни 4 фракціями по 10 Гр) використовували корейські імунологи (Інститут імунології, Сеул, Корея) для з'ясування характеру змін співвідношення клітинних популяцій (моноцити/макрофаги) в селезінці у процесі розвитку радіаційних уражень шкіри [8].

Останніми роками опубліковано ряд експериментальних праць турецьких вчених, присвячених пошуку засобів лікування радіодерматитів. Так, ними досліджено потенційний радіопротекторний ефект препарату «N-ацетилцистеїн». Для цього у щурів викликали радіоіндуковані дерматити шляхом одноразового опромінювання задньої лівої кінцівки в дозі 18 Гр [39].

У іншій праці (Медичний факультет університету Ататюрка, Ерзурум, Туреччина) радіодерматит викликали дією гамма-випромінювання в дозі 30 Гр на праву задню кінцівку щурів лінії Sprague-Dawley. На цій моделі вивчали ефективність як радіопротектора сульфату цинку [40].

На цій же моделі (гамма-опромінювання, права задня кінцівка щура, опромінена в дозі 30 Гр) вивчали можливі радіопротекторні властивості гормону росту [41].

Вчені з відділення радіаційної онкології медичного університету (Денізлі, Туреччина) досліджували протекторний ефект вітаміну D3. Моделлю служили щури, яким одноразово в дозі 20 Гр опромінювали праву задню ділянку спини. Через 50 днів у тварин розвивалися радіодерматити, підтверджені гістологічними і гістохімічними дослідженнями, дослідники підраховували кількість волосяних фолікулів в опроміненіх і неопроміненіх ділянках тіла тварин, а також визначали протекторну ефективність вітаміну D3. Встановлено, що він запобігає радіаційно-індукованій алопеції [42].

Таким чином, експериментальні променеві дерматити є найпоширенішою моделлю радіаційного ураження шкіри практично в усіх країнах, їх застосовують передусім для пошуку препаратів, придатних для профілактики і лікування побічних ефектів ПТ. Як експериментальні тварини використовуються переважно гризуни (миші і щури), що отримують локальне опромінювання шкіри найчастіше в ділянці спини і задніх кінцівок. Для отримання радіодерматитів використовують як гамма-, так і рентгенівське опромінення в дозовому діапазоні 15–50 Гр, при

цьому часто використовують разову дозу в 30 Гр. Залежно від дози варіюють терміни появи радіодерматитів у експериментальних тварин, тобто чим більша доза локального опромінення (особливо одноразового), тим у коротші терміни розвиваються променеві ураження шкіри. Слід зазначити, що всі згадані вище променеві ураження шкіри (дерматити, виразки) за термінами виникнення відносять до ранніх променевих уражень. До таких реакцій і уражень шкіри належать зміни, які виникають у процесі ПТ або протягом перших 3 місяців після неї [15, 43]. Пізні МПУ розвиваються поволі і можуть виявлятися через декілька місяців і навіть років після ПТ [15]. В опроміненій шкірі поступово розвиваються деструктивні і дистрофічні процеси, що призводять до фіброзних змін, які іноді переходять у променеві виразки. Описано також виникнення пізнього раку шкіри променевого генезу [16, 43].

Моделювати пізні променеві ураження, зокрема найпоширеніші з них — променеві фібрози шкіри — досить важко, оскільки вони розвиваються у віддаленій час після опромінювання, що потребує тривалих і ретельних спостережень. Для підтвердження розвитку шкірного фіброзу необхідні не тільки візуальні спостереження, а й використання складніших критеріїв оцінки, наприклад морфологічних, тензіометричних та інших методів оцінки якісних характеристик опроміненої шкіри.

Проте, спроби використовувати моделі променевого фіброзу шкіри мають місце у ряді досліджень.

Так, дослідники відділу хірургічної отоларингології медичної школи Нью-Йоркського університету (США) індукували розвиток шкірного фіброзу в мишей дикого типу лінії C-57, для чого опромінювали окремі ділянки спини тварин в дозі 45 Гр. Розвиток фіброзних утворів шкіри у локально опроміненіх мишей підтверджували гістологічно і тензіометрично. Метою роботи було вивчення значення експресії певних генів, які, ймовірно, беруть участь у виникненні шкірного фіброзу [44].

Розробка адекватної експериментальної моделі променевого фіброзу стала основною метою оригінального американського дослідження (відділення радіаційної онкології Центру охорони здоров'я Генрі Форда, Детройт, США). Нау-

ковці провели паралель між змінами сполучної тканини шкіри при променевому фіброзі і її змінами при колагенозно-судинних захворюваннях, таких як склеродермія. Оскільки для моделювання колагенозів використовують мишей з так званою «товстою» шкірою (лінії TSK), дослідники взяли мишей цієї лінії для відтворення променевого фіброзу, а як контроль — звичайних лабораторних мишей лінії C57BL. Тваринам опромінювали задню лапу на лінійному прискорювачі в дозах, адекватних 25–60 Гр. У супереч очікуванню, з'ясувалося, що миші лінії TSK стійкіші до дії радіації (за процентним виходом фіброзів), ніж тварини контрольної лінії [10].

У іншому американському дослідженні для вивчення ролі інтерлейкіну-1 β (IL1 β) в розвитку радіаційно-індукованого фіброзу шкіри було використано нокаутних за геном IL1 β мишей лінії IL1R1, а як контроль — звичайних лабораторних мишей лінії C57BL/6. Тварини отримували локальне гамма-опромінення на праву задню лапу в дозі 30 Гр. Дослідження показали меншу вираженість пізнього променевого шкірного фіброзу в нокаутних мишей порівняно з контрольними. Це дало підставу припустити, що інтерлейкін-1 β відіграє критичну роль у розвитку променевого фіброзу шкіри через те, що за його недостатності у шкірі блокується IL1-залежна акумуляція колагену [45].

Розробкою нової моделі радіоіндукованих уражень шкіри при променевої терапії займалися і співробітники Інституту реконструктивної пластичної хірургії (Нью-Йорк, США). Вони протягом 8 тижнів спостерігали за опроміненими ділянками шкіри спини мишей, при цьому, крім візуального спостереження, застосовували лазерний доплерівський аналіз шкіри, брали біоптати на гістологію і проводили тензіометричні дослідження. Дослідники відзначали стійке облісіння, фіброз і виразки, зниження еластичності і розривної міцності опромінених ділянок шкіри, що пов'язували з експресією у шкірі гена Smad3 [46].

Групою вчених з Інституту радіаційного захисту і ядерної безпеки (Париж, Франція) було розроблено експериментальну модель на мишах, опромінених локально в ділянці спини в дозі 40 Гр. Ця доза опромінення протягом одного місяця викликала різні пострадіаційні реакції —

від шкірної еритеми до виразок. Модель використовували в дослідженні, метою якого було з'ясування того, які білки сироватки крові можуть служити предикторами (біомаркерами) розвитку радіаційного ураження шкіри [47].

Американські вчені з Університету штату Індіана (Індіанаполіс, США) використовували модель радіаційних уражень шкіри на лабораторних свинях. Для цього ділянку шкіри спини тварин опромінювали за допомогою прискорювача електронів у дозах, адекватних 16–20 Гр. Модель використовували для тестування нових технологій клітинної терапії [48]. Цікаво, що для її проведення використовували стовбурові клітини з підшкірної жирової клітковини неопромінених ділянок тіла цих же тварин.

Група вчених з Оксфордського університету (Великобританія) для моделювання променевих уражень шкіри використовувала самиць щурів лінії Sprague-Dawley. Вивчали вплив попереднього загального гамма-опромінення (за винятком задньої кінцівки) в дозах 2–7 Гр на розвиток МПУ шкіри при подальшому локальному опроміненні задньої кінцівки в дозах 22–25 Гр. Критерієм розвитку променевого ураження шкіри служила поява вологої десквамації на локально опроміненій ділянці. Встановлено важливість впливу гуморальних ефектів на розвиток променевих реакцій у шкірі [49].

Дослідники з Інституту радіаційного захисту і ядерної безпеки й Інституту Густава Руссі (Вільжюв, Франція) опублікували огляд наукової літератури, в якому спробували відповісти на питання про молекулярні механізми розвитку радіоіндукованих шкірних фіброзів. Розглядали різні моделі як *in vitro* (культури клітин), так і *in vivo* (моделі на лабораторних тваринах). При цьому найбільш адекватними визнано саме моделі на тваринах [50].

Таким чином, для моделювання пізніх променевих фіброзів шкіри використовують методи опромінювання, в цілому аналогічні застосованим для моделювання ранніх променевих уражень шкіри. При цьому лабораторних тварин зазвичай опромінюють у дещо нижчих дозах (найчастіше в діапазоні 30–40 Гр). Особливістю подібних досліджень є потреба у значно триваліших спостереженнях за тваринами, а також необхідність підтвердження фіброзних змін у

опроміненій шкірі за допомогою морфологічних та інших методів.

Слід зазначити, що дослідження механізмів розвитку радіаційних уражень шкіри проводять також і на клітинних культурах [51–54]. Головним чином використовують клітини, аналогічні тим, що містяться у шкірі людини і тварин, а саме кератиноцити і фібробласти [51, 53, 54]. Хоча оцінка подібних моделей не входить до завдань даного огляду, слід зазначити, що опромінені ізолювані клітини шкіри призначені в основному для вивчення тонких молекулярних механізмів розвитку променевого пошкодження [51, 52].

Певну допомогу в медичних дослідженнях можуть надати також віртуальні моделі — математичні, фізичні і тому подібне, проте тільки в такій складній системі, що здатна розвиватися самостійно, а саме у живому організмі, можна вивчати динамічно різні сторони патологічних процесів, а також засоби їх лікування [2, 5]. Можна вважати, що саме живі організми (від клітин до експериментальних тварин) ще довго будуть головними об'єктами для створення біологічних моделей.

Таким чином, наведені дані свідчать, що для вивчення розвитку променевого ушкодження в такому важливому органі, як шкіра, з усіма їх клінічними симптомами, вивчення механізмів змін у тканинах і клітинах шкіри, а також для пошуку методів і засобів профілактики і лікування МПУ, найбільш придатними залишаються моделі на лабораторних тваринах.

Література

1. Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А. и др. Патологическая физиология. — М.: Экономика, 1999. — 616 с.
2. Адо А.Д. Патологическая физиология. — М.: Триада-Х, 2000. — 606 с.
3. Патофизиология / Под ред. проф. В.Ю. Шанина. — СПб: Элби, 2005. — 639 с.
4. Zurlo J., Rudacill D., Goldberg A.M. *Animals and Alternatives in Testing — History, Science and Ethics*. — New York: Mary Ann Liebert Inc., 1994. — 524 p.
5. Rován A.N. *Mice, Models and Men. A Critical Analysis of Animal Research* [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.sciam.com/0297issue/0297betting.html> — Загол. с экрана.
6. Ефремов А.В., Самсонова Е.Н., Начаров Ю.В. Патология физиология. Основные понятия / Под ред. А.В. Ефремова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 256 с.
7. Lee Y.S., Choi D.K., Kim C.D. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 154, № 5. — P. 829–838.
8. Maeng H.G., Kim D.N., Cho S.K. et al. // *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. — 2006. — Vol. 47, № 1. — P. 9–17.
9. Huber L.C., Distler J.H.W., Moritz F. et al. // *Arthritis & Rheumatism*. — 2007. — Vol. 56, № 8. — P. 2755–2764.
10. Kumar S., Kolozsvary A., Kohl R. et al. // *Radiat. Oncol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 40.
11. Pray L. // *The Scientist*. — 2002. — Vol. 16, № 13. — P. 34–37.
12. Smith C.M. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 14, № 15. — P. 32–43.
13. Zambrowicz B.P., Sands A.T. // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2003. — Vol. 2. — P. 38–51.
14. Knockout Rat and Knockout Mouse Models. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.sagersarchmodeles.com> — Загол. с экрана.
15. Бардычев М.С. // *Леч. врач.* — 2003. — № 5. — С. 76–79.
16. Пасов В.В., Бардычев М.С. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 71–76.
17. Барабанова А.В. Местные лучевые поражения кожи // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. — 2010. — Т. 55, № 5. — С. 79–84.
18. Местные лучевые поражения // *Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под ред. Л.А. Ильина*. — М.: ИздАт, — 2001. — Т. 2. — С. 161–202.
19. Аветисов Г.М., Барабанова А.В., Грачев М.И. и соавт. Местные лучевые поражения у населения. Пособие для врачей. Библиотека Всероссийской службы катастроф. — М.: ВЦМК Защита, 2002. — 59 с.
20. Vano E., Goicolea J., Galvan C. et al. // *The Brit. J. of Radiol.* — 2001. — Vol. 74. — P. 1023–1031.
21. Aerts A., Decraene T., van den Oord J.J. et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2003. — Vol. 17, № 3. — P. 340–343.
22. Roudier C., Pirard P., Donadieu J. // *Presse Med.* — 2006. — Vol. 35 (6 Pt 1). — P. 955–959.
23. Carrote-Lefebvre I., Delaporte E., Mirabel X. et al. // *Bull. Cancer*. — 2003. — Vol. 90, № 4. — P. 319–325.
24. Мещериков В.В., Климаков Б.Д., Голдобенко Г.В., Вайнсон А.А. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2000. — Т. 45, № 5. — С. 27–34.
25. Holler V., Buard V., Gaugler M.-H. et al. // *J. of Investig. Dermatol.* — 2009. — Vol. 129. — P. 1280–1291.
26. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Морозова Т.Г., Дрожжина В.В. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 28–31.
27. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Дрожжина В.В., Морозова Т.Г. // *Там же*. — 2006. — Т. 51, № 3. — С. 5–9.
28. Мамотюк Е.М., Пискарева Е.В., Шантьер В.И. и др. // *Сб.: Эксперимент. и клин. радиол.* — 1978. — Вып. 13. — С. 10–13.
29. Координаційні сполуки біометалів у профілактиці розвитку радіаційно індуктованих фіброзів в експерименті / Узленкова Н.Є., Мамотюк Є.М., Кононенко О.К. та ін. // *Зб. наукових праць: Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. — 2005. — Вип. 11. — С. 755–761.
30. Симонова Л.И., Крапивный А.А., Якимов Т.П. и др. // *Фотобиол. и фотомед.* — 1998. — № 1. — С. 95–100.
31. Симонова Л.И., Білогурова Л.В., Геррман В.З. // *УРЖ*. — 2009. — Т. XVII, вип. 2. — С. 211–217.
32. Fu Q., Yanq Y., Xu Y.M. Effect of heijiang pill on radiation skin ulcer in rats [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18672773>. — Загол. с экрана.
33. The expression of platelet-derived growth factor-A and its receptor in acute radiation-induced skin ulcer in rats [Электронный ресурс] / Cao W.H., Chai J.K., Yang Z.X. et al. — Режим доступа: <http://www.growth-factors.net/showabstract.php?pmid=16383039>. — Загол. с экрана.
34. Liang L., Hu D., Liu W. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 26, № 4. — P. 114–121.
35. Xiao Z., Su Y., Yang S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 65, № 3. — P. 882–889.
36. Flynn A.K., Lurie D.M., Ward J. et al. // *Vet. Dermatol.* — 2007. — Vol. 18, № 4. — P. 217–226.
37. Kitagawa J., Nasu M., Okumura H. et al. // *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. — 2007. [Epub ahead of print].
38. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N. et al. // *Ann. Hematol.* — 2007. — Vol. 86, № 1. — P. 1–8.
39. Demirel C., Kilciksiz S., Evirgen-Ayhan S. et al. // *J. BUON*. — 2010. — Vol. 15, № 3. — P. 577–582.
40. Ertekin M.V., Tekin S.B., Erdogan F. et al. // *J. Radiat. Res.* — 2004. — Vol. 45, № 4. — P. 543–548.

-
41. Tekin S.B., Ertekin M.V., Erdogan F. et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 293–298.
 42. Baltalarli B., Bir F., Demirkan N., Abban G. // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 78, № 14. – P. 1646–1651.
 43. Кулініч Г.В. // *Журн. АМН України.* – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 540–554.
 44. Lee J.W., Tutela J.P., Zoumalan R.A. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* – 2010. – Vol. 136, № 7. – P. 714–719.
 45. Liu W., Ding I., Chen K. et al. // *Radiation Research.* – 2006. – Vol. 165. – P. 181–191.
 46. Thanik V.D., Chang C.C., Zoumalan R.A. et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 560–568.
 47. Guipaud O., Holler V., Buard V. et al. // *Proteomics.* – 2007. – Vol. 7, № 21. – P. 3992–4002.
 48. Hadad I., Johnstone B.H., Brabham J.G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 78, № 3. – P. 888–896.
 49. Rezvani M., Ross G.A., Wilkinson J.H., Bywaters A. // *Br. J. Radiol.* – 2002. – Vol. 75, № 889. – P. 50–55.
 50. Vozenin-Brotans M.C., Mauviel A. // *Med. Sci. (Paris).* – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 112–117.
 51. Meineke V., Möller K., Ridi R. et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2004. – Vol. 180, № 2. – P. 102–108.
 52. Müller K., Kühn F.M., Port M. et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155, № 4. – P. 670–679.
 53. Geronemus R., Weiss R.A., Weiss M.A. et al. // *Lasers Surg. Med.* – 2003. – Vol. 25. – P. 22–26.
 54. Langberg M., Rotem C., Fenig E. et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160, № 1. – P. 151–161.

Надходження до редакції 17.10.2011.

Прийнято 17.10.2011.

Адреса для листування:
Сімонова Лариса Іванівна,
ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна