

ФИЗИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ ПРИ ДИФФУЗИОННОЙ АЛЬФА-ИЗЛУЧАЮЩЕЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Ермакова¹, М.В. Перегудов¹, А.А. Горохова¹, Н.А. Геворгян¹, Е.С. Полтораки¹,
М.Г. Джабраилов¹, К.Г. Караманян², К.С. Чижова², Д.В. Котова², А.С. Хноева²,
А.И. Исламова², Н.И. Джабилова²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

PHYSICO-BIOCHEMICAL MODELING OF RADIONUCLIDE BEHAVIOR IN DIFFUSING ALPHA-EMITTER RADIONUCLIDE THERAPY

A.A. Ermakova¹, M.V. Peregudov¹, A.A. Gorokhova¹, N.A. Gevorgyan¹, E.S. Poltorak¹, M.G. Dzhabrailov¹,
K.G. Karamanyan², K.S. Chizhova², D.V. Kotova², A.S. Khnoeva², A.I. Islamova², N.I. Dzhabilova²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Реферат

Диффузионная альфа-излучающая радионуклидная терапия представляет собой современное направление лучевого лечения, основанное на локализованном высвобождении короткоживущих альфа-излучателей из источников, содержащих радий-224. Эффективность данного метода определяется не только физическими параметрами излучения, но и биохимическими процессами, происходящими в опухолевом микроокружении. Цель работы – анализ физико-биохимических взаимодействий радионуклидов-потомков радия-224 с внутритканевыми молекулами, способными влиять на их диффузию и распределение дозы. Рассмотрены основные молекулы, участвующие в связывании свинца-212 в опухолевых тканях, включая глутатион, металлотионины, кальмодулин и сывороточный альбумин. Проанализированы их структурные особенности, концентрации в различных типах опухолей и возможное влияние на кинетику радионуклидов. Показано, что связывание с низкомолекулярными антиоксидантами и белками-депо может как ограничивать диффузию, усиливая локальный контроль дозы, так и способствовать частичному выведению радионуклидов за пределы очага. Предложен подход к совершенствованию дозиметрических моделей диффузионной альфа-терапии за счёт включения биохимических параметров — концентрации, сродства и кинетики связывания радионуклидов. Обсуждаются перспективы экспериментальной верификации данных *in vitro* и *in vivo*, а также возможность клинической индивидуализации терапии на основе молекулярного профиля опухоли. Результаты анализа литературы подтверждают необходимость интеграции физико-дозиметрических и биохимических факторов для повышения точности и предсказуемости диффузионной альфа-излучающей радионуклидной терапии. При подготовке настоящего обзора использовались инструменты искусственного интеллекта для систематизации литературы и редактирования текста; все выводы и интерпретации сформулированы авторами и проверены вручную.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, альфа-излучение, радий-224, свинец-212, моделирование дозы, опухолевое микроокружение, глутатион, металлотионины, кальмодулин, сывороточный альбумин, диффузия радионуклидов, биохимические взаимодействия, персонализированная дозиметрия

Abstract

Diffusing alpha-emitter radionuclide therapy represents an advanced approach to radiation treatment based on the localized release of short-lived alpha emitters from radium-224-containing sources. The effectiveness of this method is determined not only by the physical parameters of radiation but also by biochemical processes occurring within the tumor microenvironment. The aim of this study was to analyze the physico-biochemical interactions of radium-224 progeny radionuclides with intratissue molecules that may influence their diffusion and dose distribution. The main molecules involved in the binding of lead-212 within tumor tissues – glutathione, metallothioneins, calmodulin, and human serum albumin – were considered. Their structural features, concentrations in different tumor types, and possible effects on radionuclide kinetics were analyzed. It was shown that binding to low-molecular-weight antioxidants and depot proteins may either restrict diffusion, thereby enhancing local dose control, or facilitate partial clearance of radionuclides beyond the irradiation zone. An approach is proposed to improve dosimetric models of diffusing alpha therapy by incorporating biochemical parameters such as concentration, affinity, and binding kinetics of radionuclides. The prospects for experimental verification of these data in vitro and in vivo, as well as the potential for clinical individualization of therapy based on the molecular profile of the tumor, are discussed. The literature analysis confirms the necessity of integrating physico-dosimetric and biochemical factors to enhance the accuracy and predictability of diffusing alpha-emitter radionuclide therapy. In preparing this review, artificial intelligence tools were used to systematize the literature and edit the text; all conclusions and interpretations were formulated by the authors and checked manually.

Key words: radionuclide therapy, alpha radiation, radium-224, lead-212, dose modeling, tumor microenvironment, glutathione, metallothioneins, calmodulin, human serum albumin, radionuclide diffusion, biochemical interactions, personalized dosimetry

E-mail: forib@inbox.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-108-4-62-77>

Введение

Диффузионная альфа-излучающая радионуклидная терапия (DaRT, Diffusing Alpha-emitters Radiation Therapy) в последние годы рассматривается как перспективное направление в локальном лечении злокачественных новообразований. Преимуществом данного метода является возможность целенаправленной доставки и распределения излучения с высокой линейной передачей энергии (LET) в пределах опухолевого объёма, при этом облучение распространяется лишь на несколько миллиметров в окружающие ткани [1–3].

Терапевтическое воздействие осуществляется путём имплантации в опухолевую ткань миниатюрных металлических стержней диаметром около 0,7 мм, содержащих покрытие из радия-224 (^{224}Ra) [1–3]. В процессе распада ^{224}Ra образуются короткоживущие дочерние нуклиды, которые диффундируют в пределах опухоли и испускают альфа-частицы, обеспечивая локальное радиационное воздействие высокой плотности дозы [1]. Распространение этих дочерних радионуклидов в тканях подчиняется механизмам диффузии и конвекции, что определяет пространственное распределение дозы и эффективную длину пробега частиц.

Диффузия представляет собой процесс самопроизвольного перемещения частиц из областей с высокой концентрацией в зоны с низкой концентрацией под действием градиента концентрации [4]. В контексте DaRT данный процесс определяется не только биофизическими свойствами опухолевого матрикса, но и особенностями локальной микрососудистой сети. Конвективный транспорт, в свою очередь, связан с движением межтканевой жидкости и обеспечивает перенос радионуклидов на большие расстояния.

Для количественной характеристики этих процессов применяются коэффициенты диффузии, которые могут быть определены экспериментально методами флуоресцентной корреляционной спектроскопии (FCS) – по времени диффузии меченых молекул через заданный объём – или методом восстановления флуоресценции после фотообесцвечивания (FRAP), позволяющим оценить скорость репопуляции флуоресцентных молекул в зоне обесцвечивания [2]. Теоретические расчёты нередко базируются на уравнении Стокса–Эйнштейна, учитывающем размер и форму частиц, температуру и вязкость среды [2, 5].

Ранее были выполнены расчёты коэффициентов диффузии радионуклидов семейства ^{224}Ra в мягких тканях человека, что позволило

Таблица 1

Цепочка радиоактивного распада ^{224}Ra до стабильного ^{208}Pb

Изотоп	Период полураспада ($T_{1/2}$)	Тип(ы) распада и доли ветвлений	Основные энергии α -частиц (E_α), МэВ	Дочерний(е) продукт(ы)
^{224}Ra	3,63 сут	α	5,68	^{220}Rn
^{220}Rn	55,6 с	α	6,29	^{216}Po
^{216}Po	0,15 с	α	6,78	^{212}Pb
^{212}Pb	10,64 ч	β^-	–	^{212}Bi
^{212}Bi	60,6 мин	α ($\approx 36\%$) / β^- ($\approx 64\%$)	6,06	$\alpha \rightarrow ^{208}\text{Tl} \rightarrow \beta^- \rightarrow ^{208}\text{Pb}$; $\beta^- \rightarrow ^{212}\text{Po} \rightarrow \alpha \rightarrow ^{208}\text{Pb}$
^{212}Po	0,3 мкс	α	8,79	^{208}Pb (стабильный)
^{208}Tl	3,05 мин	β^-	–	^{208}Pb (стабильный)
^{208}Pb	стабильный	–	–	—

Примечание. Процентные отношения ветвлений для ^{212}Bi : приблизительно 36 % по α -каналу и 64 % по β^- -каналу. Энергии α -частиц указаны для основных линий

моделировать пространственно-временные характеристики распределения дозы при применении DaRT [2, 6–10]. Все радионуклиды, вовлечённые в терапевтический эффект, принадлежат одной цепочке радиоактивного распада ^{224}Ra (табл. 1). В процессе последовательных превращений ^{224}Ra распадается до ^{220}Rn , далее до ^{216}Po и ^{212}Pb , сопровождаясь испусканием альфа-частиц на каждом этапе [3, 6].

Последующий распад ^{212}Pb приводит к образованию ^{212}Bi , для которого возможны два альтернативных пути: β^- -распад с образованием ^{212}Po (который далее α -распадается до стабильного ^{208}Pb) либо α -распад с образованием ^{208}Tl , переходящего в стабильный ^{208}Pb посредством β^- -распада [3, 6]. В совокупности эти процессы обеспечивают эмиссию четырёх альфа-частиц, каждая из которых формирует ограниченную по радиусу (в пределах нескольких мкм) “зону уничтожения” в пределах опухолевого узла [3].

Такое ограниченное распространение альфа-излучения является принципиальным преимуществом DaRT-терапии, позволяющим достичь высокой эффективности цитотоксического действия при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани [3].

Целью данной работы было выявление молекулярных компонентов опухоли, способных связывать ^{212}Pb , что позволит глубже понять механизмы его поведения в биологических тканях и оптимизировать расчёты пространственного распределения дозы при применении DaRT.

Методы поиска исследований

Поиск публикаций проводился в базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar и eLibrary.ru без ограничения по дате, с акцентом на период 2006–2025 гг. Использовались ключевые слова и их сочетания: diffusing alpha-emitters radiation therapy, DaRT, radium-224, lead-212, alpha brachytherapy, LET, RBE, tumor microenvironment, glutathione, metallothionein, calmodulin, human serum albumin, а также их русскоязычные эквиваленты.

В обзор включались оригинальные и обзорные статьи, клинические и доклинические исследования, а также работы по моделированию дозиметрии и взаимодействий радионуклидов в опухолевом микроокружении. Исключались публикации, не относящиеся к диффузионной альфа-излучающей терапии или не содержащие данных о биохимических взаимодействиях свинца-212. Отбор источников осуществлялся по заголовкам, аннотациям и полным текстам, дубликаты исключались.

Для каждой публикации извлекались данные о типе исследования, параметрах излучения, характеристиках дочерних радионуклидов радия-224, коэффициентах диффузии и взаимодействиях с молекулами (глутатион, металлотионеины, кальмодулин, альбумин). Проверка корректности библиографических данных и DOI проводилась вручную.

Механизмы радиационного воздействия

Терапевтический эффект ионизирующего излучения основан преимущественно на индукции двухцепочечных разрывов ДНК (double-strand breaks, DSBs), которые представляют собой ключевой механизм гибели опухолевых клеток [6]. Диффузионная альфа-излучающая радионуклидная терапия относится к методам локального альфа-облучения, характеризующимся высокими ЛПЭ и, соответственно, интенсивным энерговыделением на коротком пробеге в тканях [6].

В отличие от фотонных видов облучения (рентгеновского или гамма-излучения), воздействие которых реализуется преимущественно через образование свободных радикалов в результате радиолитической воды, альфа-излучение напрямую вызывает плотные и кластерные повреждения ДНК. При облучении с низкими ЛПЭ повреждения ДНК зависят от присутствия радиочувствительных молекул и ловушек радикалов, тогда как излучение с высокими ЛПЭ отнесительно не зависит от этих факторов [4, 6].

Излучение с высокими ЛПЭ формирует не только простые двухцепочечные разрывы, но и сложные (clustered DSBs, cDSBs) – множественные повреждения, локализованные вдоль трека частиц, что приводит к массивной дестабилизации генома и необратимому повреждению клетки [2, 6, 11]. Этот тип радиационного поражения практически не подлежит репарации и ассоциируется с выраженным цитотоксическим эффектом.

Эффективность альфа-терапии традиционно оценивается через показатель относительной биологической эффективности (Relative Biological Effectiveness, RBE), который отражает соотношение доз эталонного излучения (обычно рентгеновского, D_x) и исследуемого излучения (D), вызывающих эквивалентный биологический эффект ($RBE = D_x / D$) [12].

Поскольку DaRT использует источники с высокой линейной передачей энергии, ожидается, что RBE для данного метода будет существенно превышать аналогичные показатели для фотонной терапии. Согласно расчетным моделям, основанным на частоте образования DSB и cDSB, значение RBE_{DSB} составляет примерно 2 при расстоянии до 1 мм от источника ^{224}Ra , тогда как RBE_{cDSB} достигает 5–7 на расстоянии около 1,2 мм [7].

Высокие значения RBE подтверждают потенциал DaRT как высокоэффективного метода локальной радионуклидной терапии, способного обеспечивать выраженное цитотоксическое действие при минимальном радиационном повреждении окружающих тканей.

Биохимические аспекты DaRT

Физические основы и закономерности распределения дозы при применении DaRT на сегодняшний день достаточно подробно изучены, однако биохимическая сторона этого метода остаётся менее освещённой. Опухолевая ткань развивается не изолированно, а в составе сложной биологической системы – микроокружения опухоли (tumor microenvironment, TME), включающего клетки сосудистого эндотелия, фибробласты, иммунные клетки, компоненты межклеточного матрикса и множество сигнальных молекул [13]. Все эти элементы взаимодействуют между собой, формируя условия, определяющие рост, выживаемость и устойчивость опухоли к терапии.

Для более точного моделирования процессов, происходящих при воздействии DaRT, важно понимать химическую природу и поведение радионуклидов в пределах опухолевого микроокружения. Особое значение имеет свинец-212 (^{212}Pb) – продукт распада радия-224, способный образовывать прочные комплексы с молекулярными структурами ткани. Именно поэтому ранее полученные данные о коэффициентах диффузии ^{212}Pb могут изменяться в зависимости от свойств молекул, с которыми он связывается [3, 6, 12].

Хотя механизмы распределения ^{212}Pb в организме человека в целом хорошо известны [6, 14], конкретные молекулярные формы его связывания в опухолевых тканях в условиях DaRT до сих пор не определены. Учитывая сравнительно длительный период полураспада (10,64 ч) и высокую химическую активность, именно ^{212}Pb представляет наибольший интерес для исследования внутритканевых взаимодействий продуктов распада радия-224 [3, 11, 12].

Определение тканевых структур, способных связывать дочерние радионуклиды радия-224, имеет ключевое значение для уточнения распределения дозы альфа-излучения, повышения точности биофизического моделирова-

ния и лучшего понимания особенностей взаимодействия DaRT с опухолевой тканью.

Клинические основы и перспективы применения DaRT

Высокая эффективность DaRT, связанная с индукцией двухцепочечных повреждений ДНК и кластерных разрывов, делает метод перспективным для онкологической практики. Для клинического внедрения необходимо учитывать критерии отбора пациентов. DaRT показан при солидных опухолях с чёткими границами и ограниченным числом очагов [8, 15]. Напротив, при заболеваниях крови, костного мозга или поражениях лимфатической системы без формирования сплошной опухолевой массы метод неприменим [8, 15].

Особый интерес представляют гипоксические новообразования: снижение содержания O_2 отмечается примерно у 90 % больных с солидными опухолями [7–16]. Кислород – важный радиосенсибилизатор; его дефицит ослабляет эффект традиционной фотонной терапии, реализующей действие преимущественно через образование кислород-зависимых свободных радикалов [7, 8, 16]. В отличие от этого, альфа-излучение DaRT с высокой линейной передачей энергии вызывает прямое повреждение ДНК и демонстрирует слабую зависимость от уровня O_2 в ткани [7, 8, 17]. Это относительное отсутствие кислородной зависимости – одно из ключевых преимуществ метода. По данному признаку DaRT сопоставим с протонной и углерод-ионной терапией, для которых влияние гипоксии также невелико [12]. Вместе с тем, в отличие от пучковых технологий с управляемой глубиной проникновения, альфа-частицы имеют фиксированный короткий пробег, что усложняет равномерное покрытие всего объёма опухоли.

DaRT преодолевает это ограничение за счёт цепочки распада радия-224: последовательно возникающие дочерние радионуклиды испускают альфа-частицы и распределяют энергию в более широком пространственном диапазоне по сравнению с большинством схем альфа-радионуклидной терапии [6]. Дополнительным преимуществом является выраженность пика Брэгга на завершающем участке пробега частиц [7, 10]; знание его распределения в условиях DaRT критично для дозиметрического планирования [6]. Предсказуемый про-

филь дозы позволяет прицельно воздействовать на опухолевую ткань при минимальном облучении окружающих нормальных структур [3].

Клинические исследования оценивают DaRT при раке кожи, полости рта, предстательной и поджелудочной желёз, молочной железы, печени и лёгких [1]. Наиболее продвинуты данные по плоскоклеточному раку головы и шеи [1]. По результатам испытаний метод хорошо переносится, включая пациентов старших возрастных групп и ранее проходивших лечение: регистрировалась острая токсичность не выше II степени с регрессией ее проявлений в течение месяца [18–21]. Эффективность сопоставима с доклиническими данными: описаны полные ответы у 78 % больных, включая случаи, резистентные к облучению [1, 19, 21], у остальных отмечались частичные ответы [18, 19]. Отдельные сообщения указывают на усиление противоопухолевого иммунного ответа и абскопальные эффекты (регресс очагов вне зоны прямого воздействия) [22].

Несмотря на положительные результаты, DaRT пока не включён в стандарты лечения. Технология получила статус breakthrough device от FDA, что допускает её применение у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи при ограниченных альтернативах [23]. Продолжающиеся исследования направлены на расширение показаний и подтверждение эффективности в других нозологических группах.

Значительная часть накопленных знаний основана на вычислительном моделировании переноса излучения методами Монте-Карло (Geant4, TOPAS, PENELOPE, GATE и др.) [7, 24–27]. Эти платформы позволяют рассчитывать траектории частиц, перенос энергии и дозиметрию с учётом параметров источника и среды [2, 7, 8, 10, 28, 29]. Ограничением большинства моделей остаётся допущение об однородности ткани, что снижает точность воспроизведения реальных условий опухолевого микроокружения [29].

Биокинетика радионуклида свинца при терапии DaRT

При оценке безопасности применения DaRT необходимо учитывать возможные неблагоприятные эффекты, связанные с миграцией нестабильных изотопов свинца за преде-

лы зоны облучения. Известно, что Pb является токсичным элементом при системном поступлении, и механизмы его метаболизма и выведения у человека хорошо изучены. Предполагается, что в ходе терапии DaRT задействуются те же физиологические пути метаболизма и детоксикации свинца, что и при его поступлении из внешних источников [9].

На ранних этапах лечения изотопы свинца преимущественно задерживаются в опухолевой ткани. Это может происходить несколькими путями:

- ✓ непосредственная отдача атомов Pb в опухоль при распаде радия-224,
- ✓ захват радона-220 (^{220}Rn) с последующим распадом,
- ✓ захват полония-216 (^{216}Po) и его дальнейшее превращение в свинец [3, 14].

Суммарная вероятность попадания свинца в опухолевую ткань с учётом этих механизмов оценивается приблизительно в 55 % [8].

После включения в опухолевую массу распределение свинца характеризуется выраженной анизотропией и, как показывают исследования, чаще смещается к периферическим зонам, вероятно, вследствие более высокой васкуляризации краевых участков [7, 8]. Постепенный выход свинца из опухоли, известный как утечка Pb, отражает характерные для организма механизмы его транспорта.

После выхода из опухоли ^{212}Pb связывается преимущественно с эритроцитами (в них содержится до 95–99 % общего Pb крови) и частично с белками плазмы, после чего распределяется по органам и тканям, что приводит к умеренному системному радиационному воздействию [2, 8, 9].

По данным количественных измерений, через 48 ч после проведения DaRT общая активность ^{212}Pb вне зоны облучения распределяется следующим образом: около 56 % – в крови, 14 % – в костной ткани, 10 % – в печени, 5 % – в почках, 9 % – в других мягких тканях; примерно 5 % выводится из организма [14, 16].

Радиобиологические расчёты показывают, что критическими органами при DaRT являются почки и красный костный мозг, поскольку именно они получают наибольшую дозу альфа-излучения. При опухоли диаметром 4 см средняя доза составляла 0,35 Гр для почек и 0,063 Гр для костного мозга [9]. Однако даже эти значения значительно ниже пределов переносимых доз для данных органов (почки – 4–6 Гр, костный мозг – 0,8–1,1 Гр) [9]. Таким об-

разом, зарегистрированные дозы альфа-излучения в отдалённых органах находятся существенно ниже токсических порогов, что подтверждает высокий профиль радиационной безопасности DaRT [9].

Молекулы, связывающие свинец

Изучение молекулярных взаимодействий свинца при проведении DaRT имеет ключевое значение для понимания его внутриклеточного распределения и уточнения дозиметрических моделей. Известно, что после имплантации источников радия-224 продукты распада, включая ^{212}Pb , могут вступать в химические связи с компонентами клеточной среды. Эти процессы оказывают влияние на скорость диффузии радионуклидов, степень их фиксации в опухоли и возможное системное распространение. Среди наиболее вероятных молекулярных партнёров ^{212}Pb рассматриваются тиолсодержащие соединения, прежде всего глутатион, а также металлотонины и белки плазмы крови.

Глутатион

Глутатион (GSH) представляет собой трипептид, состоящий из глицина, цистеина и глутаминовой кислоты. Он является универсальным внутриклеточным антиоксидантом и выполняет несколько функций – от поддержания редокс-баланса до связывания тяжёлых металлов [30]. Благодаря наличию свободной тиольной группы цистеина глутатион способен образовывать стабильные комплексы с ионами свинца, кадмия, ртути и других элементов, относящихся к “мягким” кислотам Льюиса.

Наибольшие концентрации глутатиона выявляются в тканях, активно участвующих в детоксикации — печени, почках и селезёнке. В нормальных клетках его содержание обычно составляет 1–10 ммоль/л [31]. В злокачественных новообразованиях уровень GSH, как правило, повышен, что связано с избыточным образованием активных форм кислорода, возникающих в условиях повышенного метаболизма и гипоксии. Усиленный синтез глутатиона позволяет опухолевым клеткам компенсировать окислительный стресс и сохранять жизнеспособность. В ряде исследований сообщалось, что концентрация GSH в опухолях может достигать 60 ммоль/л [32], особенно при раке молочной железы, яичников, лёгких, а также головы и шеи [33].

Образование комплексов ^{212}Pb -GSH имеет координационный характер и, по расчётным данным, наиболее вероятно в соотношении три молекулы GSH на один атом свинца [34]. Поскольку таких атомов в опухоли крайне мало, даже ограниченное количество глутатиона обеспечивает эффективное связывание. Это взаимодействие снижает подвижность радионуклида и тем самым уменьшает вероятность выхода ^{212}Pb за пределы зоны облучения.

С другой стороны, избыточное содержание GSH в опухоли может способствовать лекарственной резистентности, поскольку тот же механизм связывания работает при инактивации цитостатиков [31]. Поэтому в экспериментальных схемах комбинированного лечения разрабатываются препараты, разрушающие глутатион, что делает опухоль более чувствительной к терапии. В контексте DaRT снижение уровня GSH может теоретически увеличить долю несвязанных атомов ^{212}Pb и, следовательно, повысить коэффициент их диффузии.

С физико-химической точки зрения, связывание радионуклида с крупной молекулой, такой как GSH, ведёт к увеличению эффективного радиуса частицы и, согласно уравнению Стокса-Эйнштейна, снижает коэффициент диффузии. Таким образом, присутствие глутатиона в опухолевой ткани стабилизирует радионуклиды свинца, ограничивая их перемещение и снижая вероятность миграции за пределы опухолевого узла. Это обстоятельство необходимо учитывать при расчёте пространственного распределения дозы и при уточнении биокинетических моделей DaRT.

Металлотионины

Металлотионины (MT) — это семейство низкомолекулярных белков массой около 6–7 кДа, богатых остатками цистеина. В организме человека описаны четыре основных изоформы этих белков (MT1–MT4), из которых наиболее широко экспрессируются MT1 и MT2 [35]. Благодаря высокой концентрации тиольных групп металлотионины обладают выраженной способностью связывать катионы тяжёлых металлов, включая свинец, кадмий, ртуть и цинк.

Концентрация металлотионинов в тканях зависит от их функциональной активности и метаболического состояния. Наибольшее содержание белков этого семейства наблюдается в печени и почках – органах, ответственных за детоксикацию и выведение металлов [36]. При воздействии ионов свинца или других токсич-

ных элементов экспрессия MT существенно возрастает, что рассматривается как один из основных защитных механизмов организма. Следовательно, терапия DaRT, сопровождающаяся локальным образованием радионуклидов свинца, потенциально может стимулировать повышение экспрессии металлотионинов в опухолевой ткани [35].

Выраженность синтеза MT также коррелирует со степенью злокачественности и дифференцировки опухоли [35]. Установлено, что при ряде злокачественных новообразований – раке молочной железы, яичников, мочевого пузыря, носоглотки и меланоме – экспрессия металлотионинов повышена, тогда как при гепатоцеллюлярной карциноме, раке предстательной железы и папиллярном раке щитовидной железы она, напротив, снижена [35]. Это означает, что вероятность связывания ^{212}Pb с MT в значительной степени определяется типом опухоли и её молекулярным профилем.

Связывание свинца с MT осуществляется за счёт серосодержащих групп цистеина [35, 36]. Этот процесс лежит в основе биологической способности белков данного семейства нейтрализовать токсическое действие металлов и предотвращать их участие в нежелательных химических реакциях. Металлотионины связывают и изолируют ионы свинца, ограничивая их участие в метаболических процессах, что делает их одним из ключевых элементов естественной защиты от интоксикации [37].

С физико-химической точки зрения, формирование комплексов ^{212}Pb -MT, как и ^{212}Pb -GSH, снижает коэффициент диффузии радионуклида, поскольку крупные белковые структуры ограничивают подвижность связанных атомов. Учитывая, что металлотионины примерно в 20 раз крупнее глутатиона, можно ожидать ещё более выраженного снижения скорости диффузии при связывании ^{212}Pb с MT. Это, в свою очередь, уменьшает вероятность выхода радионуклида за пределы опухолевого узла и снижает риск облучения окружающих тканей.

Таким образом, металлотионины можно рассматривать как важный эндогенный фактор, ограничивающий миграцию ^{212}Pb при терапии DaRT. Уровень их экспрессии и способность к комплексообразованию с радионуклидами следует учитывать при построении биокинетических и дозиметрических моделей, осо-

бенно при оценке распределения дозы в опухолях с различным метаболическим профилем.

Кальмодулин

Кальмодулин (CaM) – это универсальный внутриклеточный белок массой около 16 кДа, примерно вдвое превышающей молекулярную массу металлотioniнов. Он играет ключевую роль в регуляции множества сигнальных путей как в нормальных, так и в опухолевых клетках благодаря высокому сродству к ионам кальция (Ca^{2+}). Связывание Ca^{2+} с кальмодулином приводит к его переходу в активную конформацию, способную взаимодействовать с многочисленными белками-мишенями и изменять их функциональную активность [38].

Кальмодулин синтезируется практически во всех тканях человека, однако его концентрация относительно невелика – от 2 до 25 мкмоль/л в зависимости от органа [39]. Будучи центральным медиатором кальций-зависимых процессов, CaM участвует в пролиферации, миграции и межклеточной коммуникации опухолевых клеток. Отмечено, что повышенная экспрессия кальмодулина способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), обеспечивающему инвазивные и метастатические свойства злокачественных клеток [38]. По данным ряда исследований, уровень кальмодулина в опухолях выше, чем в соответствующих здоровых тканях, хотя количественные различия остаются предметом дальнейших наблюдений [28, 29].

При лечении методом DaRT радионуклид ^{212}Pb , диффундируя в микроокружении опухоли, может вступать во взаимодействие с кальмодулином, образуя устойчивые комплексы CaM–Pb [40]. Несмотря на сравнительно низкое содержание CaM, его высокая аффинность к катионам свинца способствует формированию стабильных связей: каждая молекула кальмодулина может связывать до четырёх атомов ^{212}Pb . Места связывания PbI^+ в структуре CaM частично совпадают с кальциевыми центрами, и при замещении ионов кальция на свинец сохраняется конформация «активированной» формы белка, без значимых изменений функциональных свойств [40].

Интересно, что аффинность кальмодулина к ионам свинца значительно превышает сродство к кальцию. В экспериментах *in vitro* показано, что в С-концевом домене CaM комплекс с PbI^+ образуется примерно втрое прочнее, чем с Ca^{2+} ($K_D\text{Pb}=0,73$ мкМ против

$K_D\text{Ca}=2,0$ мкМ), а в N-концевом домене различие достигает восьмикратного ($K_D\text{Pb}=1,4$ мкМ против $K_D\text{Ca}=11,5$ мкМ) [30]. Помимо типичных кальций-связывающих сайтов, Pb^{2+} способен связываться и с отрицательно заряженными участками на поверхности молекулы CaM, где возможно присоединение до десяти дополнительных атомов свинца [39]. Такое взаимодействие уже сопровождается изменением функциональной активности белка и может оказывать влияние на внутриклеточную сигнальную динамику.

Таким образом, можно выделить два состояния кальмодулина, взаимодействующего со свинцом:

1. CaM–Pb(внутрисайтовый) – Pb^{2+} занимает кальций-связывающие центры без нарушения функции белка;
2. CaM–Pb(поверхностный) – Pb^{2+} дополнительно связывается с отрицательно заряженными участками молекулы, вызывая конформационные и функциональные изменения.

Эти различия определяют не только биохимическое поведение кальмодулина, но и кинетику движения комплекса с ^{212}Pb в опухолевой ткани. Согласно данным исследований *in vivo*, коэффициент диффузии кальмодулина варьирует от $< 0,01$ до 5 мкм²/с в зависимости от его состояния – свободного или связанного с белками-мишенями [41]. При повышенной концентрации Ca^{2+} , когда CaM активно взаимодействует с мишенями, его подвижность снижается. Аналогичный эффект наблюдается и при связывании со свинцом: формирование комплекса CaM–Pb уменьшает коэффициент диффузии и ограничивает движение радионуклида в опухолевом микроокружении.

Следовательно, взаимодействие ^{212}Pb с кальмодулином может способствовать дополнительной фиксации радионуклида в пределах опухоли, уменьшая его утечку и повышая локальную плотность альфа-излучения. Это явление имеет важное значение для уточнения биокинетических моделей DaRT и прогнозирования внутритканевого распределения дозы.

Сывороточный альбумин человека

Сывороточный альбумин человека (HSA) – основной белок плазмы крови с молекулярной массой около 66,5 кДа и концентрацией в пределах 0,526–0,752 ммоль/л [42]. Он синтезируется преимущественно в печени и присутствует в наибольших количествах вблизи сосу-

дистого русла, где играет ключевую роль в поддержании онкотического давления и транспорте множества эндогенных и экзогенных соединений. Благодаря множеству специфических и неспецифических сайтов связывания HSA способен обратимо связывать лекарственные препараты, жирные кислоты, билирубин, ионы металлов и другие лиганды [40, 43].

Структурная универсальность альбумина позволяет ему участвовать в широком спектре химических взаимодействий – от нековалентного связывания до образования ковалентных комплексов и конъюгатов с наночастицами. Это свойство лежит в основе его применения в фармакологии: альбумин используется как матрица для конструирования пролекарств и систем контролируемой доставки действующих веществ. Примеры таких препаратов включают инсулин детемир и лираглутид, применяемые при сахарном диабете, а также альбумин-связанный паклитаксел, используемый в онкологии [44].

С физиологической точки зрения HSA является одним из наиболее эффективных белков-депо для ионов тяжёлых металлов, включая свинец. Он способен образовывать стабильные комплексы Pb–HSA, что рассматривается как один из механизмов естественной детоксикации тяжёлых металлов в организме [45].

В онкологической практике уровень HSA часто рассматривается как прогностический биомаркер: снижение его концентрации коррелирует с поздними стадиями опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом [46]. Отмечено, что поддержание концентрации HSA выше 0,7 ммоль/л ассоциируется с улучшением клинических результатов и частичной регрессией опухолевой массы [47]. Эти данные имеют значение для терапии DaRT, поскольку свинец-212, образующийся при распаде радия-224, способен связываться с альбумином, и эффективность этого взаимодействия напрямую зависит от уровня белка в плазме. Таким образом, у пациентов с низкой концентрацией HSA можно ожидать меньшей степени связывания Pb, что теоретически может повлиять на кинетику радионуклида и его удержание в опухоли.

Экспериментальные исследования показывают, что константа связывания Pb^{2+} с HSA составляет $K_d \approx 8,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, что указывает на достаточно прочное взаимодействие даже при низких концентрациях радионуклида (порядка 10 мкмоль) [45, 48]. Связывание свинца с альбумином не только фиксирует радионуклид, но

и изменяет физико-химические свойства белка. Поскольку HSA обладает отрицательно заряженной поверхностью, молекулы белка обычно отталкиваются друг от друга. Присоединение Pb^{2+} частично нейтрализует этот заряд, создавая локальный дипольный момент и способствуя межмолекулярным диполь-дипольным взаимодействиям. Это может приводить к агрегации HSA в крупные белковые комплексы [45].

В условиях опухолевого микроокружения подобная агрегация способна существенно влиять на диффузию радионуклида. Формирование пространственных сетей из молекул HSA ограничивает подвижность связанных с ним атомов Pb и увеличивает вязкость цитоплазматической среды, что дополнительно снижает коэффициент диффузии [49]. Подобные эффекты наиболее выражены в опухолях с высокой клеточной плотностью и развитой сосудистой сетью, где концентрация альбумина максимальна.

С другой стороны, высокая локальная концентрация HSA вблизи сосудов создаёт возможность для перехода части связанных радионуклидов в кровоток. Это порождает противоречие: связывание Pb^{2+} с HSA уменьшает вероятность свободной диффузии и утечки радионуклида из опухоли, но непосредственная близость альбумина к сосудистой сети может, наоборот, облегчать его выход за пределы облучаемой зоны. Дополнительным фактором неопределённости является агрегация HSA, которая одновременно снижает подвижность комплексов и повышает локальную концентрацию белка, создавая неоднородное распределение Pb в тканях.

Для уточнения этих противоположных эффектов целесообразно проведение экспериментальных исследований с использованием FCS и восстановления флуоресценции после FRAP. Эти методы позволяют количественно оценить коэффициенты диффузии комплексов Pb–HSA и определить их вклад в удержание радионуклидов при терапии DaRT.

В табл. 2 суммированы основные молекулы, связывающие ^{212}Pb при DaRT.

Применение DaRT к опухолям различных типов

Каждая злокачественная опухоль характеризуется уникальным сочетанием клеточ-

Таблица 2

Основные молекулы, связывающие ^{212}Pb при DaRT

Молекула	Молекулярная масса, кДа	Основная функция	Локализация и концентрация	Механизм связывания со свинцом	Влияние на диффузию радионуклида	Типы опухолей с повышенным содержанием
GSH	0,31	Трипептид; антиоксидант, поддержание редокс-баланса и детоксикации	Все клетки; 1–10 ммоль/л в норме, до 60 ммоль/л в опухолях [31, 32]	Координационная связь через тиольную группу цистеина (3 GSH на 1 Pb^{2+}) [34]	Снижает коэффициент диффузии ^{212}Pb , способствует внутриканальной фиксации [30–32]	Рак молочной железы, яичников, лёгких, головы и шеи [33]
MTs	6–7	Низкомолекулярные белки, богатые цистеином; детоксикация металлов	Высокие уровни в печени, почках; индуцируются Pb^{2+} и другими металлами [35, 36]	Ковалентное связывание через тиольные группы цистеина [36, 37]	Снижают подвижность Pb^{2+} ; ограничивают миграцию радионуклида [35–37]	Рак молочной железы, яичников, мочевого пузыря, меланома [35]
CaM	16	Внутриклеточный кальций-связывающий белок, медиатор сигнальных путей	Все ткани; 2–25 мкмоль/л [39]	Замещение Ca^{2+} на Pb^{2+} в кальций-связывающих сайтах, образование CaM–Pb комплексов [40]	Снижает коэффициент диффузии ^{212}Pb , способствует локальной фиксации [38–41]	Рак молочной железы, лёгких, головы и шеи [38, 41]
HSA	66,5	Основной белок плазмы, транспорт лекарств и ионов металлов	Плазма крови; 0,526–0,752 ммоль/л [42]	Образование Pb–HSA комплексов с $K_a \approx 8,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ [45, 48]	Ограничивает подвижность Pb^{2+} ; возможна агрегация белков и образование дипольных сетей [45, 49]	Опухоли с развитой сосудистой сетью и высоким уровнем HSA [46, 47]

Примечание: ^{212}Pb – свинец-212, дочерний радионуклид радия-224; DaRT – Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy, диффузионная альфа-излучающая радионуклидная терапия; GSH – глутатион; MTs – металлотионины; CaM – кальмодулин; HSA – сывороточный альбумин человека; K_a – константа аффинности; ммоль/л, мкмоль/л – концентрационные единицы

ных, внеклеточных и биохимических компонентов, формирующих её микроокружение. Эти различия напрямую определяют, как продукты распада радия-224, в частности радионуклид свинца-212, распределяются и взаимодействуют с тканевыми структурами. Эффективность DaRT в значительной степени зависит от того, какие молекулы-связыватели Pb преобладают в конкретной опухоли и в какой зоне опухолевого узла они локализуются.

Молекулы, рассмотренные в предыдущих разделах – глутатион, металлотионины, кальмодулин и сывороточный альбумин – выполняют разные функции в патофизиологии опухолей и по-разному влияют на движение ионов свинца в ткани. Например, повышенное содер-

жание глутатиона и металлотионинов типично для новообразований с выраженным оксидативным стрессом и активной системой антиоксидантной защиты (рак молочной железы, лёгких, яичников). В таких случаях ^{212}Pb преимущественно связывается внутри клеток, что ограничивает его диффузию и снижает вероятность выхода радионуклида за пределы очага.

Напротив, кальмодулин и сывороточный альбумин в большей степени влияют на поведение Pb в опухолях с развитой сосудистой сетью и высоким уровнем межклеточного взаимодействия – таких как карциномы головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак и злокачественные меланомы. Здесь Pb имеет тенденцию к связыва-

нию вблизи сосудистого русла, что может способствовать частичному переходу радионуклида в кровоток и, соответственно, изменению распределения дозы альфа-излучения.

Для различных типов опухолей соотношение этих связывающих молекул и их пространственное распределение варьирует. Понимание таких закономерностей позволяет уточнять параметры моделирования DaRT и адаптировать расчёт дозы к особенностям конкретной опухоли. В дальнейшем это может стать основой для создания персонализированных дозиметрических моделей, учитывающих не только физику распада, но и биохимические свойства микроокружения опухоли. Такой подход позволит повысить точность прогнозирования распределения дозы, минимизировать выход радионуклидов за пределы облучаемого объёма и, как следствие, увеличить эффективность и безопасность терапии.

Специфические области применения DaRT для опухолей различных типов

Хотя механизмы связывания свинца с внутритканевыми биомолекулами в той или иной степени проявляются при большинстве злокачественных новообразований, существует ряд опухолей, для которых вероятность таких взаимодействий значительно выше. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что выраженность процессов связывания ^{212}Pb с молекулами-гомологами (глутатионом, металлотионинами, кальмодулином и сывороточным альбумином) зависит от молекулярного профиля опухоли и её стадии.

Так, корреляция между уровнем сывороточного альбумина и смертностью при злокачественных новообразованиях позволяет предположить, что у пациентов с распространёнными опухолями низкие концентрации HSA ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и повышенной летальностью. Следовательно, у пациентов с относительно сохранённым белковым обменом и высоким уровнем альбумина связывание HSA-Pb при терапии DaRT может быть более выраженным.

Сравнение экспериментальных и клинических данных показывает, что наибольшая вероятность активного связывания Pb наблюдается при опухолях, характеризующихся повышенной экспрессией нескольких Pb-связываю-

щих компонентов одновременно. К ним относятся рак молочной железы – с известной гиперэкспрессией глутатиона, металлотионинов и кальмодулина; рак яичников – с преимущественным повышением уровней глутатиона и металлотионинов; рак лёгких – с активацией глутатион-зависимых и кальмодулин-зависимых путей [15, 18, 26, 27]. При ранних стадиях этих опухолей, когда микросреда остаётся относительно стабильной и сосудистая сеть менее разрушена, частота связывания ^{212}Pb , вероятно, достигает максимальных значений.

С практической точки зрения, эти различия открывают перспективу персонализированного планирования терапии DaRT. Перед началом лечения возможно проведение биопсийного исследования опухолевой ткани с определением концентрации ключевых белков – глутатиона, металлотионинов, сывороточного альбумина и кальмодулина. Современные методы гистохимического и спектрофлуориметрического анализа позволяют количественно оценить их содержание в опухолевом материале [50–52]. Несмотря на определённые ограничения биопсийного метода – инвазивность, трудности локализации активных зон в опухолевом микроокружении и вариабельность экспрессии белков – подобный подход может повысить точность дозиметрического моделирования DaRT.

Индивидуализация параметров лечения на основе данных биопсии позволит врачу оценить риски, связанные с возможным связыванием ^{212}Pb , и определить, насколько рационально использование DaRT у конкретного пациента. При низкой степени связывания Pb можно ожидать более предсказуемое распределение дозы альфа-излучения, тогда как высокая степень связывания может снизить коэффициент диффузии и, следовательно, уменьшить риск выхода радионуклидов за пределы опухолевого узла.

Окончательный ответ на вопрос, улучшает ли связывание Pb с внутритканевыми белками безопасность DaRT или, напротив, снижает её, требует дополнительных экспериментальных и клинических исследований. Будущие работы, направленные на количественную оценку этих взаимодействий, должны стать ключом к разработке персонализированных протоколов диффузионной альфа-терапии.

Таблица 3

Потенциальные направления применения DaRT в зависимости от типа опухоли и профиля Pb-связывающих молекул

Тип опухоли	Основные Pb-связывающие молекулы	Молекулярные особенности опухоли	Потенциальное влияние на кинетику ^{212}Pb	Возможные клинические последствия	Методы оценки уровня биомолекул
Рак молочной железы	GSH, MTs, CaM	Гиперэкспрессия антиоксидантных и кальций-зависимых белков; высокая концентрация GSH до 60 ммоль/л	Сильная фиксация радионуклидов в опухоли; снижение коэффициента диффузии	Повышенная локальная доза; уменьшение выхода ^{212}Pb за пределы очага	ИФА, флуоресцентная микроскопия, спектрофлуориметрия [50–52]
Рак яичников	GSH, MTs	Повышенный уровень GSH и индуцируемая экспрессия MTs; активные механизмы детоксикации	Ограничение миграции Pb; высокая степень внутритканевого связывания	Увеличение точности дозиметрического расчёта; снижение системного воздействия	Гистохимия, масс-спектрометрия, иммуноблоттинг [50–52]
Рак лёгких	GSH, CaM	Усиление GSH- и CaM-зависимых сигнальных путей; оксидативный стресс и гипоксия	Замедление диффузии Pb в опухоли; частичная фиксация в мембранных структурах	Более равномерное распределение дозы; снижение радиационного повреждения здоровых тканей	Спектрофлуориметрия, иммуногистохимия [50–52]
Опухоли с высоким уровнем HSA (гепатоцеллюлярная карцинома, сосудистые новообразования)	HSA	Повышенная концентрация альбумина в периваскулярной зоне; активный транспорт белков плазмы	Возможная агрегация HSA–Pb; противоречивое влияние на миграцию радионуклида	Стабилизация радионуклида вблизи сосудов или его переход в кровоток	Электрофорез, иммуноферментный анализ, протеомика [50–52]

Примечание: ^{212}Pb – свинец-212, дочерний радионуклид радия-224; DaRT – Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy, диффузионная альфа-излучающая радионуклидная терапия; GSH – глутатион; MTs – металлотионины; CaM – кальмодулин; HSA – сывороточный альбумин человека; ИФА – иммуноферментный анализ; ммоль/л – миллимоль на литр.

Обсуждение

Диффузионная альфа-терапия является одним из наиболее перспективных направлений современной радионуклидной терапии благодаря высокой плотности передаваемой энергии и ограниченному радиусу действия альфа-частиц [3, 7, 9]. Несмотря на значительный прогресс в изучении её физико-дозиметрических характеристик, биохимические механизмы, определяющие поведение радионуклидов-потомков радия-224 в опухолевом микроокружении, до сих пор исследованы недостаточно.

Радионуклид свинца-212 обладает сравнительно длительным периодом полураспада и выраженной способностью к образова-

нию комплексов с белковыми и низкомолекулярными соединениями [6, 11, 30]. Внутри опухоли он может вступать в устойчивые взаимодействия с глутатионом, металлотионинами, кальмодулином и сывороточным альбумином [30, 34, 39, 45]. Эти молекулы участвуют в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза, ионного обмена и межклеточных сигналов, что делает их потенциальными модификаторами распределения дозы при терапии.

Взаимодействие свинца с глутатионом и металлотионинами приводит к снижению диффузионной подвижности радионуклида и уменьшает вероятность выхода за пределы опухоли, тем самым повышая эффективность локальной доставки дозы [30, 34]. Напротив,

связывание с сывороточным альбумином, присутствующим преимущественно в периваскулярных зонах, может способствовать частичному переносу радионуклида в кровоток, особенно при высокой васкуляризации опухоли [45, 48]. Взаимодействие с кальмодулином, который участвует в сигнальных каскадах и регуляции миграции клеток, потенциально влияет на внутриклеточное распределение дозы [39].

Современные модели, используемые для расчёта доз DaRT, в основном ориентированы на физические параметры источников и геометрию распределения излучения [6, 7, 12]. Однако включение биохимических факторов – концентрации, сродства и кинетики связывания радионуклида с компонентами опухолевого микроокружения – позволит повысить точность прогнозирования пространственного распределения дозы. Верификация таких взаимодействий методами корреляционной спектроскопии флуоресценции и восстановления флуоресценции после фотообесцвечивания [2, 5] позволит получить количественные значения коэффициентов диффузии для различных комплексов и использовать их в моделировании.

Не менее значимым направлением остаётся изучение других продуктов распада радия-224. Радиоизотоп висмута-212, несмотря на короткий период полураспада, также способен вступать в химические взаимодействия с внутриклеточными структурами [3, 7]. Его участие в суммарной радиобиологической эффективности требует отдельного анализа.

Для практического применения особое значение имеет индивидуализация параметров лечения. Определение уровней белков-связывателей в биоптатах опухолей [50–52] позволит оценить потенциальную степень взаимодействия радионуклида с микроокружением и адаптировать схему терапии под конкретные биохимические особенности опухоли. Такой подход повысит предсказуемость дозового распределения и безопасность DaRT, особенно при лечении гипоксических или метаболически активных опухолей [15, 26].

Интеграция физико-дозиметрических и биохимических параметров в единые модели является ключом к созданию персонализированных протоколов диффузионной альфа-терапии, обеспечивающих точное воспроизведение реальных внутриклеточных процессов и оптимальное соотношение эффективности и безопасности.

Заключение

Результаты проведённого анализа подтверждают, что биохимические свойства опухолевого микроокружения оказывают существенное влияние на эффективность диффузионной альфа-терапии. Взаимодействие радионуклидов-потомков радия-224 с внутриклеточными молекулами изменяет их диффузию и распределение дозы, что должно учитываться при моделировании и клиническом применении метода.

Дальнейшее развитие DaRT требует экспериментальной верификации молекулярных механизмов связывания и интеграции полученных данных в физико-дозиметрические модели. Такой подход создаст основу для более точного и персонализированного планирования терапии, повышая её эффективность и безопасность.

Список литературы

1. Alpha DaRT Clinical Trials [Internet]. Available from: <https://www.alphatau.com/alpha-dart-clinical-trials>.
2. Arazi L. Diffusing alpha-emitters radiation therapy: approximate modeling of the macroscopic alpha particle dose of a point source. *Phys Med Biol*. 2020; 65 (1): 015015. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab5b73>.
3. Arazi L, Cooks T, Schmidt M, et al. Alpha DaRT: revolutionary alpha-emitters brachytherapy. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019; 50 (1): S26–S27.
4. Jdhne B, Heinz G, Dietrich W. Measurement of the diffusion coefficients of sparingly soluble gases in water. *J Geophys Res Oceans*. 1987; 92 (C10): 10767–76. <https://doi.org/10.1029/JC092iC10p10767>.
5. Дайхес НА, Виноградов ВВ, Ким ИА, и др. Возможности флуоресцентной спектроскопии в диагностике опухолей лор-органов. *Опухоли головы и шеи*. 2021; 11 (1): 86–95. Daikhes NA, Vinogradov VV, Kim IA, et al. Capabilities of fluorescent spectroscopy in diagnosis of tumors of the ent-organs. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021; 11 (1): 86–95 (In Russ). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-1-86-95>.
6. Ballisat L, Beck L, De Sio C, et al. In-silico calculations of DNA damage induced by α -particles in the ^{224}Ra DaRT decay chain for a better understanding of the radiobiological effective-

- ness of this treatment. *Phys Med*. 2023; 112: 102626. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2023.102626>.
7. Ballisat L, De Sio C, Beck L, et al. Dose and DNA damage modelling of diffusing alpha-emitters radiation therapy using Geant4. *Phys Med*. 2024; 121: 103367. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2024.103367>.
8. Arazi L, Cooks T, Schmidt M, et al. Treatment of solid tumors by interstitial release of recoiling short-lived alpha emitters. *Phys Med Biol*. 2007; 52 (16): 5025-42. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/16/011>.
9. Arazi L, Cooks T, Schmidt M, et al. The treatment of solid tumors by alpha emitters released from ^{224}Ra -loaded sources—internal dosimetry analysis. *Phys Med Biol*. 2010; 55 (4): 1203-18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/4/021>.
10. Fedorchenko D, Alani S. Simulation of particle release for diffusing alpha-emitters radiation therapy. *Appl Radiat Isot*. 2023; 197: 110825. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110825>.
11. Horev-Drori G, Cooks T, Bittan H, et al. Local control of experimental malignant pancreatic tumors by treatment with a combination of chemotherapy and intratumoral $^{224}\text{Radium}$ -loaded wires releasing alpha-emitting atoms. *Transl Res*. 2012; 159 (1): 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.08.009>.
12. Byun HK, Han MC, Yang K, et al. Physical and biological characteristics of particle therapy for oncologists. *Cancer Res Treat*. 2021; 53 (3): 611-20. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.066>.
13. Бицадзе ВО, Слуханчук ЕВ, Солопова АГ, и др. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024; 18 (1): 96-111. Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Solopova AG, et al. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024; 18 (1): 96-111 (In Russ). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.
14. Canadian Cancer Society. Types of cancer [Internet]. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/what-is-cancer/types-of-cancer>.
15. Guerra Liberal FDC, Thompson SJ, Prise KM, et al. High-LET radiation induces large amounts of rapidly-repaired sublethal damage. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 11198. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38295-3>.
16. Кушнир ТИ, Арноцкая НЕ, Кудрявцев ИА, и др. Влияние гипоксии на секретом клеток мультиформной глиобластомы человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021; 8 (1): 32-40. Kushnir TI, Arnotskaya NE, Kudryavtsev IA, et al. The effect of hypoxia on the secretome of human glioblastoma multiforme cells. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8 (1): 32-40 (In Russ). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-1-32-40>.
17. Staudacher AH, Liapis V, Brown MP. Therapeutic targeting of tumor hypoxia and necrosis with antibody α -radioconjugates. *Antibody Ther*. 2018; 1 (2): 55-63. <https://doi.org/10.1093/abt/tby010>.
18. Popovtzer A, Rosenfeld E, Mizrachi A, et al. Initial safety and tumor control results from a “first-in-human” multicenter prospective trial evaluating a novel alpha-emitting radionuclide for the treatment of locally advanced recurrent squamous cell carcinomas of the skin and head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 106 (3): 571-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.048>.
19. Yang GQ, Harrison LB. A hard target needs a sharper DaRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 107 (1): 152-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.019>.
20. Popovtzer A, Mizrachi A, D'Andrea MA, et al. Extended follow-up outcomes from pooled prospective studies evaluating efficacy of interstitial alpha radionuclide treatment for skin and head and neck cancers. *Cancers*. 2024; 16 (13): 2312. <https://doi.org/10.3390/cancers16132312>.
21. D'Andrea MA, VanderWalde NA, Ballo MT, et al. Feasibility and safety of diffusing alpha-emitter radiation therapy for recurrent or unresectable skin cancers. *JAMA Netw Open*. 2023; 6 (5): e2312824. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.12824>.
22. Bellia SR, Feliciani G, Duca MD, et al. Clinical evidence of abscopal effect in cutaneous squamous cell carcinoma treated with diffusing alpha emitters radiation therapy: a case report. *J Contemp Brachytherapy*. 2019; 11 (5): 449-57. <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.88138>.
23. Alpha DaRT Receives Breakthrough Device Designation from the FDA [Internet]. *Applied Radiation Oncology*. [cited 2024 Aug 23]. Available from: <https://www.>

- appliedradiationoncology.com/articles/alpha-dart-receives-breakthrough-device-designation-from-the-fda.
24. Faddegon B, Ramos-Méndez J, Schuemann J, et al. The TOPAS tool for particle simulation, a Monte Carlo simulation tool for physics, biology and clinical research. *Phys Med*. 2020; 72: 114-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.03.019>.
 25. Park H, Paganetti H, Schuemann J, et al. Monte Carlo methods for device simulations in radiation therapy. *Phys Med Biol*. 2021; 66 (18): 18TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac1d1f>.
 26. Salvat F, Fernández Varea JM, Sempau J. PENLOPE 2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport: workshop proceedings, Barcelona, Spain, 30 June – 3 July 2008. Paris: OECD; 2009.
 27. Buvat I, Lazaro D. Monte Carlo simulations in emission tomography and GATE: an overview. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2006; 569 (2): 323-9. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.08.039>.
 28. Perl J, Shin J, Schuemann J, et al. TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. *Med Phys*. 2012; 39 (11): 6818-37. <https://doi.org/10.1118/1.4758060>.
 29. Manjón JM. DaRT. Simulaciones Monte Carlo de braquiterapia de emisiones alfa con elementos difusivos. Universidad de Sevilla.
 30. Cangelosi V, Ruckthong L, Pecoraro VL. Lead(II) Binding in Natural and Artificial Proteins. *Met Ions Life Sci*. 2017 Apr 10; 17: <https://doi.org/10.1515/9783110434330-010>.
 31. Ding Y, Dai Y, Wu M, et al. Glutathione-mediated nanomedicines for cancer diagnosis and therapy. *Chem Eng J*. 2021; 426: 128880. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.03.036>.
 32. Fierro S, Yoshikawa M, Nagano O, et al. In vivo assessment of cancerous tumors using boron-doped diamond microelectrode. *Sci Rep*. 2012; 2: 901. <https://doi.org/10.1038/srep00901>.
 33. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, et al. Role of glutathione in cancer: from mechanisms to therapies. *Biomolecules*. 2020; 10 (10): 1429. <https://doi.org/10.3390/biom10101429>.
 34. Mah V, Jalilvand F. Lead(II) complex formation with glutathione. *Inorg Chem*. 2012; 51 (11): 6285-98. <https://doi.org/10.1021/ic300496t>.
 35. Si M, Lang J. The roles of metallothioneins in carcinogenesis. *J Hematol Oncol*. 2018; 11 (1): 107. <https://doi.org/10.1186/10.1186/s13045-018-0645-x>.
 36. Mitchell SC. Nutrition and sulfur. *Adv Food Nutr Res*. 2021; 96: 123-74. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.02.014>.
 37. Кутяков ВА, Салмина АБ. Металлотионеины как сенсоры и регуляторы обмена металлов в клетках. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (3): 91-9. Kutuyakov VA, Salmina AV. Metallothioneins as sensors and controls exchange of metals in the cells. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13 (3): 91-9. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-3-91-99>.
 38. Villalobo A, Berchtold MW. The role of calmodulin in tumor cell migration, invasiveness, and metastasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (3): 765. <https://doi.org/10.3390/ijms21030765>.
 39. Wu X, Bers DM. Free and bound intracellular calmodulin measurements in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2007; 41 (4): 353-64. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2006.07.011>.
 40. Kursula P, Majava V. A structural insight into lead neurotoxicity and calmodulin activation by heavy metals. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. 2007; 63 (8): 653-6. <https://doi.org/10.1107/S1744309107034525>.
 41. Johnson CK, Harms GS. Tracking and localization of calmodulin in live cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2016; 1863 (8): 2017-26. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.04.021>.
 42. Moman RN, Gupta N, Varacallo MA. Physiology, Albumin. 2022 Dec 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29083605.
 43. Ye Q, Wei Y, Fischer R, et al. Expression of calmodulin and calmodulin binding proteins in rat fibroblasts stably transfected with protein kinase C and oncogenes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 1997; 1359 (1): 89-96. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(97\)00086-4](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(97)00086-4).
 44. Larsen MT, Kuhlmann M, Hvam ML, et al. Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease. *Mol Cell Ther*. 2016; 4: 3. <https://doi.org/10.1186/s40591-016-0048-8>.
 45. Saha A, Yakovlev VV. Structural changes of human serum albumin in response to a low concentration of heavy ions. *J Biophotonics*.

- 2010; 3 (10–11): 670–7. <https://doi.org/10.1002/jbio.201000044>.
46. Tang Q, Li X, Sun CR. Predictive value of serum albumin levels on cancer survival: a prospective cohort study. *Front Oncol*. 2024; 14: 1323192. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1323192>.
47. Seaton K. Albumin concentration controls cancer. *J Natl Med Assoc*. 2001; 93 (12): 490–3.
48. Belatik A, Hotchandani S, Carpentier R, et al. Locating the binding sites of Pb(II) ion with human and bovine serum albumins. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e36723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036723>.
49. Romero-Romero ML, Garcia-Seisdedos H. Agglomeration: when folded proteins clump together. *Biophys Rev*. 2023; 15 (6): 1987–2003. <https://doi.org/10.1007/s12551-023-01172-4>.
50. Gamcsik MP, Kasibhatla MS, Teeter SD, et al. Glutathione levels in human tumors. *Biomarkers*. 2012; 17 (8): 671–91. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.715672>.
51. Alscher DM, Redmann D, Wehner F, et al. Metallothionein in liver-biopsies from patients with different diseases. *Exp Toxicol Pathol*. 2002; 54 (3): 245–53. <https://doi.org/10.1078/0940-2993-00257>.
52. Sekito S, Ogura Y, Soga N, et al. Pre-operative serum albumin as a potential predictor of benign lesions in renal masses. *Cancer Diagn Progn*. 2022; 2 (3): 345–50. <https://doi.org/10.21873/cdp.10115>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. А.А. Ермакова – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; М.В. Перегудов – научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.А. Горюхова – сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.А. Геворгян – обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.С. Полторак – поиск и анализ литературы, написание текста статьи; М.Г. Джабраилов – сбор и анализ данных, редактирование рукописи; К.Г. Караманян – сбор и анализ данных, участие в написании рукописи; К.С. Чижова – сбор и анализ данных, редактирование рукописи; Д.В. Котова – сбор и анализ данных, редактирование рукописи; А.С. Хноева – сбор и анализ данных, редактирование рукописи; А.И. Исламова – сбор и анализ данных, редактирование рукописи; Н.И. Джабилова – сбор и анализ данных, написание текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Поступила: 22.10.2025. Принята к публикации: 15.12.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. A.A. Ermakova – concept and design of the study, editing of the article; M.V. Peregudov – scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; A.A. Gorokhova – collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; N.A. Gevorgyan – literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.S. Poltorak – search and analysis of literature, writing the text of the article; M.G. Dzhabrailov – data collection and analysis, editing the manuscript; K.G. Karamanyan – data collection and analysis, participation in writing the manuscript; K.S. Chizhova – data collection and analysis, manuscript editing; D.V. Kotova – data collection and analysis, manuscript editing; A.S. Khnoeva – data collection and analysis, manuscript editing; A.I. Islamova – data collection and analysis, manuscript editing; N.I. Dzhabilova – data collection and analysis, writing the text of the manuscript. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Article received: 22.10.2025. Accepted for publication: 15.12.2025.