

Е.И. Сарапульцева<sup>1,2</sup>, А.А. Гармаш<sup>1</sup>, Е.В. Громушкина<sup>1</sup>, Е.В. Гамеева<sup>3</sup>, Д.Д. Максарова<sup>1</sup>**ОБЗОР РАДИАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**<sup>1</sup> Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ,  
Инженерно-физический институт биомедицины, Москва<sup>2</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Елена Игоревна Сарапульцева: helen-bio@yandex.ru

**РЕФЕРАТ**

В связи с длительным отсутствием эффективных фармакологических концепций ситуация с распространением новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) вызвала интерес к рассмотрению возможного применения радиационных технологий, в том числе исторических сообщений о лечении больных пневмонией с использованием низкодозовой лучевой терапии. Проведен краткий обзор статей о клинических испытаниях радиационных технологий в борьбе с COVID-19. Авторы большинства анализируемых статей, так же как и авторы данного обзора, приходят к выводу, что имеющиеся научные данные не оправдывают клинических испытаний низкодозовой лучевой терапии для лечения пневмонии COVID-19 в связи с неясной пользой и рисками смертности от радиационно-индуцированных заболеваний, в том числе радиогенного рака и болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: *коронавирус 2019-nCoV (SARS-CoV-2), радиационные технологии, низкодозовая лучевая терапия, радиационный риск*

**Для цитирования:** Сарапульцева Е.И., Гармаш А.А., Громушкина Е.В., Гамеева Е.В., Максарова Д.Д. Обзор радиационных технологий для лечения коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):59-62.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-59-62

Продолжающаяся пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) вызвана тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса SARS-CoV-2, который появился в конце 2019 г. Это привело более чем к 70 млн случаев заболевания в мире и более 1,6 млн смертей по состоянию на конец декабря 2020 года [1 – 3].

В феврале 2020 г. в *bioRxiv* опубликованы трехмерные фотографии белков оболочки коронавируса 2019-nCoV (SARS-CoV-2) [4]. Становится очевидным, что вирус SARS-CoV-2 имеет форму сферы со средним диаметром 125 нм и представляет собой белковую оболочку с одноцепочечным (+) РНК-геномом. Вирусная частица коронавируса представлена четырьмя типами структурных белков, а именно спайковыми (S), мембранными (M), оболочечными (E) и нуклеокапсидными (N), среди которых S-белок играет решающую роль в прикреплении и проникновении вируса в клетку хозяина.

В июле 2020 г. в *Science* появилось сообщение о секвенировании генома вируса SARS-CoV-2, выделенного у заболевших на круизном лайнере *Grand Princess* пассажиров и жителей нескольких округов штата Калифорния (США). Согласно полученным данным, вирус мутирует медленнее, чем многие другие РНК-вирусы человека, т.к. содержит ген, способный проводить коррекцию репликации ДНК. Частота накопления нуклеотидных замен составляет 1–2 замены на 29 тыс. нуклеотидов [5].

В связи с длительным отсутствием эффективных фармакологических концепций ситуация с распространением вируса вызвала интерес к рассмотрению возможного применения радиационных технологий, в том числе исторических сообщений о лечении больных пневмонией с использованием низкодозовой лучевой терапии. В течение 2020 г. активно публикуются статьи о клинических испытаниях и даже успешном применении ряда

радиационных технологий в борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Для анализа соответствующих исследований был проведен поиск в базах данных PubMed, Cochrane Library, Elibrary и Google Scholar. Если следовать принципу научной доказательности, то однозначного вывода об эффективности помощи радиационных технологий в лечении коронавирусной болезни сделать невозможно.

С апреля 2020 г. ведутся интенсивные дебаты по поводу предполагаемого клинического применения ионизирующего излучения для лечения угрожающей жизни пневмонии у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 г. (COVID-19). Дозы облучения, предлагаемые для клинических испытаний, представляют собой однократную дозу 0,1 – 1 Гр или 1 – 1,5 Гр в двух фракциях с интервалом 2 – 3 дня [6, 7]. Для снижения потенциального риска развития лимфопении терапевтическую дозу рентгеновского излучения предлагают подавать однократно после предварительного облучения в адаптивной дозе (несколько мЗв) [8]. Научное обоснование такой низкодозовой лучевой (радио-) терапии (НДРТ) двоякое. Следует отметить, что только дозы ниже 0,1 Гр считаются малыми в области радиационной защиты [9].

Авторы одной из статей о клиническом применении ионизирующего излучения для лечения коронавирусной инфекции считают, что цитокиновый шторм, вызванный интерлейкином 6 (IL-6) и другими воспалительными цитокинами при пневмонии COVID-19, напоминает ревматический артрит, который успешно лечится методами НДРТ, и предполагают, что НДРТ легких может быть успешно применена в анти-IL-6 лечении [10]. Сообщается о снижении количества CD4+ Т- и CD8+ Т-клеток в периферической крови пациентов с COVID-19 и обсуждается модулирующее влияние низких доз ионизирующего

излучения на продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также возможность снизить лимфопению, предотвратив снижение количества CD4+ T- и CD8+ T-клеток [8]. Ранее сообщалось, что проникновение вирусов в эндотелиальные клетки происходит при участии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [11]. Рецептор АПФ2 приводит к апоптотической гибели клеток и воспалительным реакциям [12]. Облучение в дозе 0,5 Гр может вызвать подтвержденные в опытах *in vitro* повреждения эндотелия [13, 14].

Предлагаемое использование НДРТ фактически является повторным исследованием данных об эффективности рентгенотерапии начала XX в. Примитивные подходы к лечению с помощью рентгеновских лучей для некоторых заболеваний были предприняты без какого-либо научного обоснования. В ранних публикациях показано, что рентгеновское излучение может быть успешно использовано для лечения доброкачественных опухолей и воспалительных заболеваний, включая вирусную пневмонию. В среднем диапазон доз, приводивший к снижению уровня смертности от туберкулеза с 30 до 5–10%, варьировал от 100 до 250–350 Р [15, 16]. Дозы облучения находились в диапазоне доз, предлагаемых в настоящее время для лечения пневмонии COVID-19. При этом, однако, не анализировалось (игнорировалось, как считают авторы [6]) наблюдаемое у пациентов повышение смертности от радиационно-индуцированных раков молочной железы и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ряде обзорных статей по ранним публикациям часто сообщается об отсутствии указаний на дозы облучения [6, 17]. В первые годы терапевтического применения рентгеновского излучения еще отсутствовали научные знания и понимание радиационных рисков. Как дозиметрия ионизирующих излучений, так и радиационная биология были развиты не до конца, а механизмы взаимодействия излучения с тканями изучены слабо. Использование рентгеновских лучей для лечения незлокачественных заболеваний пошло на убыль с развитием медицины, использующей антибактериальные препараты. Даже сегодня, при всех достижениях радиационной дозиметрии и биологии, эффекты НДРТ все еще остаются недостаточно обоснованными.

Современные испытания на животных (морские свинки / собаки / кошки / крысы / мыши) с индуцированной бактериальной и вирусной пневмонией, проведенные по ранее применяемым схемам, продемонстрировали неоднозначные результаты. В одном исследовании сообщается о подтверждении клинических результатов ранних лет [18]. В другом обнаружены лишь слабые признаки ( $0,05 < p < .1$ ) снижения риска развития пневмонии при постинвазивном облучении [17]. В целом разнонаправленность наблюдаемых эффектов затруднила интерпретацию полученного массива данных. Ряд исследований, проведенных в рамках обсуждаемого эксперимента, показал значительное увеличение ( $p < 0,001$ ), а другой – значительное снижение ( $p < 0,001$ ) смертности животных [17]. Считаем, что при столь неопределенных данных о снижении заболеваемости или смертности при постинфекционном облучении, полученных на животных в современных экспериментальных лабораториях, следует с осторожностью относиться к экспериментальным статьям начала XX в. В связи со всем вышесказанным наиболее релевантными моделями для доклинических исследований НДРТ при пневмонии COVID-19 будут животные, инфицированные SARS-CoV-2. Недавно в литературе появилась информация о разработке «гуманизированной мыши ACE2», восприимчивой к инфекции SARS-CoV2, которая, видимо, призвана помочь в проведении доклинических исследований [19, 20].

В исследованиях начала XXI в. приводятся факты иммуномодулирующего действия низкодозового облучения. В качестве основных механизмов обсуждается адгезия лейкоцитов/эндотелиальных клеток, экспрессия молекул адгезии и цитокинов/хемокинов, индукция апоптоза, а также метаболизм и активность мононуклеарных/полиморфноядерных клеток. Утверждается, что максимальным терапевтическим эффектом обладают дозы в диапазоне от 0,3 до 0,7 Гр, являясь научно обоснованными, нетоксичными, оказывающими противовоспалительное действие, в то время как более высокие дозы могут вызвать противоположный эффект и усиление воспаления [18, 21–24]. Это сбивает с толку, поскольку имеются сведения, что первое клиническое испытание с использованием 1,5 Гр оказалось высокоэффективным [25].

Из имеющихся в литературе сведений остается также не ясным, различаются ли здоровые легкие и легкие, пораженные туберкулезом, пневмонией COVID-19 или другими нераковыми заболеваниями, по радиочувствительности? В литературе имеются возражения, что легкие, пораженные вирусом, не должны служить органом-мишенью, и только общая НДРТ тела может быть эффективной при пневмонии COVID-19 [26]. Здесь следует обратить внимание на результаты лабораторных исследований, проводимых авторами данного обзора на животных. Согласно полученным данным, низкодозовое облучение всего тела может привести не только к индукции мутаций в половых клетках, но повлиять на необлученное потомство [27]. Радиационно-индуцированные трансгенерационные эффекты, которые авторы относят к эпигенетическому феномену, свидетельствуют о снижении жизнеспособности, фертильности и радиационно-индуцированной нестабильности генома у необлученного потомства облученных родителей.

Авторы данного обзора находят часть идей по использованию низкодозовой терапии для лечения вирусной инфекции COVID-19 научно необоснованными, а приводимых фактов явно недостаточно, чтобы доверять им в плане научности. Исследования на людях и животных, приведенные в качестве подтверждающих доказательств, имеют значительные ограничения, и остается неясным, оказывает ли НДРТ противовоспалительное действие в легком или усугубляет продолжающееся повреждение от COVID-19. Авторы данного обзора, как и большинство авторов цитируемых статей, приходят к выводу, что потенциальные риски клинических испытаний НДРТ для COVID-19 перевешивают потенциальные выгоды. Клинические испытания НДРТ для COVID-19 следует начинать только после обнадеживающих результатов в доклинических моделях, демонстрирующих эффективность. При этом если брать во внимание известные факты борьбы с бактериальной пневмонией, следует учитывать, что патогенез вирусной и бактериальной пневмонии отличается [28]. Подтверждающие успешность лечения бактериальной пневмонии доказательства не могут быть использованы в отношении вирусной пневмонии. К тому же не следует исключать пагубное взаимодействие между радиацией и инфекцией COVID-19. По мнению ряда авторов, взаимодействия между радиацией и инфекцией COVID-19 могут привести к развитию сопутствующих заболеваний большей степени тяжести, например, болезней нервной системы или системы кровообращения [6, 29, 30].

Большинство авторов анализируемых статей сходятся во мнении, что противовоспалительные эффекты НДРТ могут быть не очень эффективными против

цитокинового шторма в случае пневмонии COVID-19. Скорее, вызванное радиацией нарушение иммунной системы может задержать элиминацию вируса. При этом ряд авторов считает, что НДРТ может стимулировать противовирусный иммунитет на ранних стадиях развития инфекции SARS-CoV-2, а не на более поздних стадиях, например, при развитии гипоксии у пациентов с COVID-19 [21, 31, 32].

Итак, авторы большинства анализируемых статей, так же как и авторы данного обзора, приходят к выводу, что имеющиеся научные данные не оправдывают клинических испытаний НДРТ для лечения пневмонии COVID-19 с неизвестной пользой и рисками смертности от радиогенного рака и болезней системы кровообращения.

Несмотря на то, что существует очень мало, если вообще есть, подтверждающих научных доказательств, оправдывающих эти методы лечения, и, несмотря на то, что весьма предсказуемы пагубные последствия предполагаемых доз облучения, несколько клинических испытаний продолжают, результаты которых могут быть сообщены в ближайшее время.

Очевидно, что авторами проанализирована не вся литература, относящаяся к радиотерапевтическим эффектам и радиационным рискам облучения. Но даже столь незначительный обзор показал, что в целом существует мало свидетельств снижения заболеваемости при использовании низкодозового облучения у пациентов с COVID-19.

## Review of Radiation Technologies for the Treatment of Covid-19 Coronavirus Infection

E.I. Sarapultseva<sup>1,2</sup>, A.A. Garmash<sup>1</sup>, E.V. Gromushkina<sup>1</sup>, E.V. Gameeva<sup>3</sup>, D.D. Maksarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

<sup>3</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Contact person: Elena Igorevna Sarapultseva: helen-bio@yandex.ru

### ABSTRACT

Due to the long-term lack of effective pharmacological concepts, the situation with the spread of a new coronavirus infection in 2019 (COVID-19) has aroused interest in considering the possible use of radiation technologies, including historical reports on the treatment of patients with pneumonia using low-dose radiation therapy. A brief review of articles on clinical trials of radiation technologies in the fight against COVID-19 is conducted. The authors of most of the analyzed articles, as well as the authors of this review, conclude that the available scientific data do not justify clinical trials of low-dose radiation therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia due to the unclear benefits and risks of mortality from radiation-induced diseases, including radiogenic cancer and diseases of the circulatory system.

**Keywords:** *coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2), radiation technologies, low-dose radiation therapy, radiation risk*

**For citation:** Sarapultseva E.I., Garmash A.A., Gromushkina E.V., Gameeva E.V., Maksarova D.D. Review of Radiation Technologies for the Treatment of Covid-19 Coronavirus Infection. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;66(1):59-62.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-66-1-59-62

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard: URL: <https://covid19.who.int/> date of request: 20.12.2020
2. Coronavirus Update (Live). <https://www.worldometers.info/coronavirus/> date of request 20.12.2020
3. Pandemic Preparedness – GARDP. <https://gardp.org/what-we-do/pandemic-preparedness/> date of request 20.12.2020
4. The atomic structure of the shell of the new coronavirus explained its exceptional contagiousness. <https://nauka.tass.ru/nauka/7777131>. date of request 16.12.20
5. Deng X, Gu W, Federman S, du Plessis L, et al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020. 31;369(6503):582-7
6. Salomaa S, Bouffler SD, Atkinson MJ, et al. Is there any supportive evidence for low dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia? *Int J Rad Biol*. 2020. 96(10):1228–35.
7. Hertzog RG, Bicheru SN Radiotherapy in the fight against pneumonia associated with SARS-CoV-2, *Int J Rad Biol*, 2020; 96(11), 1319-22
8. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020. 10(2):102-8.
9. ICRP. Publication 103. 2009, 258 p.
10. Lara PC, Burgos J, Macias D. Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia. The rationale for a cost-effective anti-inflammatory treatment. *Clin. Transl Radiat Oncol*. 2020. 23:27–9;
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004. 203(2):631–7
12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417–8.
13. Azimzadeh O, Subramanian V, Stander S et al. Proteome analysis of irradiated endothelial cells reveals persistent alteration in protein degradation and the RhoGDI and NO signaling pathways. *Int J Radiat Biol*. 2017; 93(9):920-8.
14. Onoda JM, Kantak SS, Diglio CA. Radiation induced endothelial cell retraction in vitro: Correlation with acute pulmonary edema. *Pathol Oncol Res*. 1999. 5(1):49-55.
15. Powell EV Radiation therapy of lobar pneumonia. *JAMA*. 1938. 110(1): 19-22.
16. Duxbury M H. Atypical pneumonia with x-ray findings simulating tuberculosis. *Am Pract Dig Treat*. 1947; 1(5):273-5;
17. Little MP, Zhang W, van Dusen R, Hamada N Pneumonia After Bacterial or Viral Infection Preceded or Followed by Radiation Exposure: A Reanalysis of Older Radiobiologic Data and Implications for Low Dose Radiation Therapy for Coronavirus Disease 2019

- Pneumonia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 1e10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.052>
18. Calabrese E, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med.* 2013; 86(4):555-70;
19. Das IJ, Kalapurakal JA, Mittal BB. Caution warranted for low-dose radiation therapy for Covid-19. *Br J Radiol.* 2020;93: 20200466;
20. Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(1): 124-33.
21. Rödel F., Frey B., Manda K., et al. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. *Front Oncol.* 2012; 25:2:120.
22. Rödel F, Arenas M, Ott OJ, et al. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? *Strahlenther Onkol.* 2020; 196(8): 679-82.
23. Kirkby Ch., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother Onc.* 2020: 147 221
24. Metcalfe PE Low dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: brief review of the evidence. *Physical and Engineering Sciences in Medicine.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s13246-020-00915-x>;
25. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res.* 2020. 11(3):322-5.
26. Kefayat A, Ghahremani F. Low dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: a double-edged sword. *Radiother Oncol.* 2020; 147:226.
27. Dubrova Y.E., Sarapultseva E.I. Radiation-induced transgenerational effects in animals, *Int J Rad Biol.* 2020. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027
28. Dhawan G, Kapoor R, Dhawan R, et al. Low dose radiation therapy as a potential lifesaving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother Oncol.* 2020. 147:212-6
29. Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W et al. Low-Dose Whole-Lung Radiation for COVID-19 Pneumonia: Planned Day-7 Interim Analysis of an Ongoing Clinical Trial. *Cancer.* 2020: 126(23):5109-13
30. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020. DOI:10.1016/j.ajem.2020.04.048;
31. Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother Oncol.* 2020; 147:217-20.
32. Trott KR, Zschaek S, Beck M. Radiation therapy for COVID-19 pneumopathy. *Radiother Oncol.* 2020; 147:210-11.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено при частичной поддержке в рамках программы No.02.a03.21.0005 повышения конкурентоспособности МИФИ.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 28.10.2020. Принята к публикации: 23.12.2020.

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

**Financing.** The study was carried out with partial support under the program No.02.a03.21.0005 for increasing the competitiveness of MEPhI

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 28.10.2020. Accepted for publication: 23.12.2020.