

Моделирование острой лучевой болезни в эксперименте

Попова А.А.¹, Чипига Л.А.^{1,2,3}, Майстренко Д.Н.¹, Станжевский А.А.¹, Молчанов О.Е.¹,
Николаев Д.Н.¹, Понежа Т.Е.¹, Виноградова Ю.Н.¹, Иоффе Е.Б.¹

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова,
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора
П.В. Рамзаева, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Министерство
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Целью настоящего исследования является создание нового и легко воспроизводимого способа моделирования острой лучевой болезни, отражающего особенности клинического течения данной патологии. Материалы и методы: Для анализа была проведена серия экспериментов на крысах породы Вистар обоих полов массой 180 – 220 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Все крысы подвергались однократному облучению всего тела на ускорителе Elekta Precise с использованием пластин из твердотельного фантома Solid Water HE (Sun Nuclear) 30 × 30 см² в исследуемых дозах в диапазоне 6 – 10 Гр. Продолжительность наблюдения за крысами составила 30 суток. Оценивали выживаемость, среднюю продолжительность жизни погибших от лучевого воздействия крыс, динамику массы тела, потребление корма и воды, состояние видимых слизистых оболочек, шерстного покрова и подвижность. Результаты исследования и обсуждение: Результаты показали, что предложенная модель однократного облучения лабораторных крыс демонстрирует высокую степень воспроизводимости результатов и соответствует основным требованиям к экспериментальным моделям. При облучении дозой 8 Гр наблюдается летальность 75 % крыс в течение 30 дней, при облучении дозой 10 Гр достигается 100 % летальность. Результаты успешно воспроизводятся при повторных экспериментах. Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что предложенная модель является надежной и может быть использована для проведения доклинических исследований противолучевых препаратов, что решает проблему вариабельности результатов, характерную для ранее существовавших моделей.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, радиобиология, доклинические исследования, лабораторные крысы, экспериментальные модели, облучение, выживаемость, летальность.

Введение

На сегодняшний день в области радиобиологии и радиационной фармакологии активно продолжаются работы по поиску, созданию и экспериментальному изучению безопасности, фармакодинамики и механизмов действия новых противолучевых лекарственных средств [1–8]. К числу важных, а по сути необходимых, условий успешности проведения таких исследований на доклиническом этапе относится наличие адекватных экспериментальных моделей острой лучевой болезни (ОЛБ), соответствующих следующим основным требованиям:

- возможность в опытах на лабораторных животных достаточно надежно воспроизводить основные клинические проявления развития компонентов поражения человека;
- все количественные параметры модели должны быть доступны для надежного и достаточно простого измерения и легко воспроизводимы;
- модель должна быть воспроизводима, то есть при определенной дозе облучения погибает соответствующее количество животных;

– модель должна быть экономически доступной и пригодной для широкого скрининга лекарственных средств.

В литературе описано множество способов моделирования ОЛБ на экспериментальных животных. Для моделирования чаще всего использовали мышей или крыс, облучение проводили с использованием гамма-установок с источниками ⁶⁰Co или ¹³⁷Cs (мощностью дозы 0,5–1,5 Гр/мин), а также ускорителей электронов или аппаратов рентгеновского излучения в разных дозах в диапазоне 6,5 – 9 Гр, которые позволяли достичь гибели животных в пределах 30 дней с момента облучения [9–14]. Однако недостатками изученных работ являются отсутствие детального описания методов облучения, включая параметры контейнеров для фиксации крыс, влияющих на ослабление фотонов, и методов расчета дозы облучения. Это приводит к невозможности точно воспроизвести модель на практике: сублетальная (гибель 50 % особей) и абсолютная летальная (гибель 100 % особей) дозы облучения не совпадают. Это означает, что при совершенно одинаковых условиях облучения, при одном и том же источнике, и одинаковой дозе облучения биологический эффект ионизирующего излучения может различаться. Результаты

Попова Алена Александровна

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова

Адрес для переписки: 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; E-mail: aa_popova@rrcrst.ru

повторного воспроизведения моделей зачастую сильно варьируют, что делает такие модели не применимыми.

Несмотря на наличие достаточного количества используемых способов моделирования ОЛБ, существует необходимость поиска нового, надежно и легко воспроизводимого способа моделирования с целью проведения доклинического исследования высокоэффективных средств для профилактики и лечения ОЛБ.

Цель исследования – создание нового и легко воспроизводимого способа моделирования острой лучевой болезни, отражающего особенности клинического течения данной патологии.

Материалы и методы

Экспериментальные животные

Экспериментальные работы проводились на крысах породы Вистар обоих полов массой 180-220 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) [15]. Крыс содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха 18–24 °С, относительная влажность воздуха 40–80 %). Доступ к корму и воде не ограничивали.

Перед проведением каждого эксперимента крысы проходили карантин в течение 14 суток, после которого крыс распределяли на группы методом рандомизации по 10 особей в каждой с исключением из эксперимента больных и ослабленных крыс. Было сформировано 10 групп крыс: по 5 групп каждого пола для облучения их в разных дозах, а также по одной группе каждого пола для контроля (табл. 1).

Таблица 1

Группы экспериментальных крыс по дозам облучения

[Table 1]

Groups of experimental rats by exposure doses

Доза облучения, Гр [Exposure dose, Gy]	Масса крыс*, г [Mass of rats*, g]			
	Эксперимент 1 [Experiment 1]		Эксперимент 2 [Experiment 2]	
	Самцы [Male]	Самки [Female]	Самцы [Male]	Самки [Female]
6	205 ± 15	196 ± 14	193 ± 11	197 ± 10
	183 – 221	180 – 219	180 – 210	181 – 209
7	202 ± 14	194 ± 14	202 ± 14	196 ± 12
	181 – 219	180 – 219	181 – 219	180 – 216
8	206 ± 12	189 ± 13	199 ± 8	205 ± 13
	192 – 225	175 – 215	188 – 215	181 – 229
9	202 ± 12	192 ± 12	195 ± 13	192 ± 12
	183 – 220	177 – 213	179 – 219	177 – 212
10	198 ± 12	211 ± 9	196 ± 11	199 ± 14
	180 – 222	198 – 221	182 – 209	184 – 228
Контроль [Control]	201 ± 12	196 ± 11	–	–
	181 – 219	181 – 216	–	–

* Среднее ± СО, мин – макс [Mean ± SD, min – max].

Экспериментальную работу проводили в соответствии с принципами биоэтики и согласно требованиям нормативно-правовых документов о порядке проведения исследовательских работ с применением животных¹ [16].

Метод облучения

Для проведения исследования использовался линейный ускоритель Elekta Precise и пластины фантома Solid Water HE (Sun Nuclear) из твердотельного водозэквивалентного размером 30х30 см², толщиной 1 см и плотностью 1,032 г/см³. Перед облучением, для полного обездвиживания во время проведения облучения, крыс помещали в персональные контейнеры для облучения (рис. 1). Плотность и толщина стенок (верхней и нижней) контейнеров для экспериментальных крыс были 1,19 г/см³ и 3 мм, соответственно. Контейнеры с крысами размещали между пластинами фантома (рис. 2).

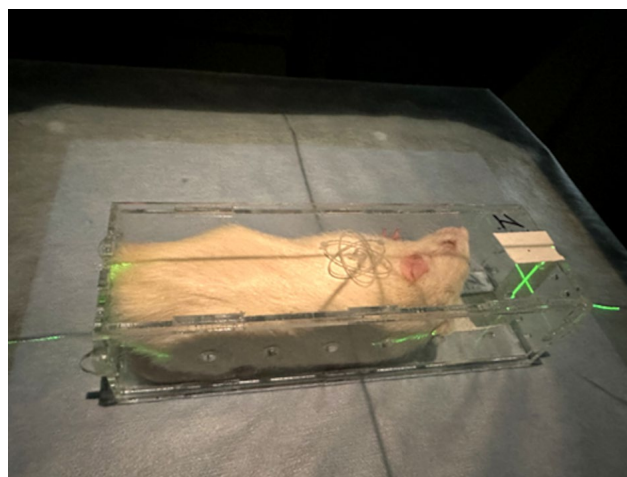


Рис. 1. Контейнер для обездвиживания крыс во время облучения

[Fig. 1. Container for rats' immobilization during the exposure]

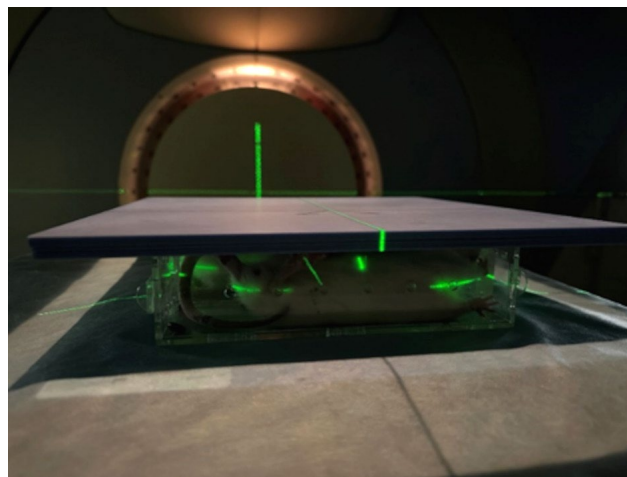


Рис. 2. Пластины твердотельного водозэквивалентного фантома

[Fig. 2. Solidstate water equivalent phantom plates]

На каждую из пластин фантома из твердотельного водозэквивалентного материала наносили разметку из двух линий (в виде перекрестия), делящих пластину пополам. На линейном ускорителе Elekta Precise при значении угла гентри и угла коллиматора равными нулю устанавливали световое поле равное 40х40 см². Позиционирование нижней

¹ Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 19.06.2003 № 267 "On Approval of the Rules of Laboratory Practice" (In Russ.)].

пластины на лечебном столе осуществляли так, чтобы перекрестие светового поля совпало с разметкой на пластине.

Для ускорения облучения единомоментно облучали сразу четырех крыс. Для этого контейнеры с крысами устанавливали в центре светового поля по два контейнера относительно перекрестия, симметрично вдоль линии G–T, проходящей через центр светового поля (рис. 3).

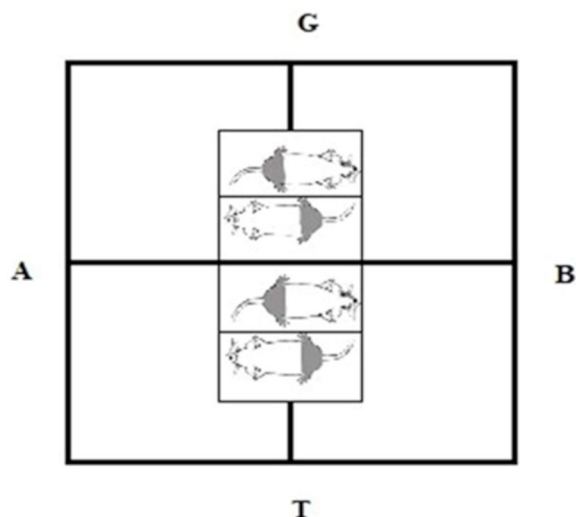


Рис. 3. Установка твердотельных пластин на контейнеры с крысами

[Fig. 3. Installation of solid plates on rats' containers]

Сверху устанавливали еще одну пластину фантома так, чтобы нанесенная на пластину разметка совпала с перекрестием светового поля. Изоцентр по высоте устанавливали по центру контейнеров. Далее, согласно расчету в системе

дозиметрического планирования Philips Pinnacle 16.2 для заданной дозы, последовательно отпускали рассчитанные мониторные единицы под углом облучателя 0° и 180° градусов, при мощности дозы 4,2 Гр/мин и энергии фотонов 6 МэВ. С целью ускорения облучения крыс мощность была выбрана максимально возможной, при данной энергии фотонов.

Дозы облучения

Крыс облучали однократно в диапазоне доз 6–10 Гр по группам в соответствии с таблицей 1. Для оценки воспроизводимости результатов и верификации способа моделирования ОЛБ был проведен второй эксперимент в тех же условиях.

Расчет доз был проведен в системе дозиметрического планирования Philips Pinnacle 16.2, алгоритмом Adaptive Convolve Superposition. Объемы облучения для расчета дозы были смоделированы, исходя из общего линейного размера контейнеров и пластин твердотельного водозэквивалентного фантома. Контейнерам была присвоена плотность 1 г/см^3 . Данная плотность наиболее соответствует плотности живой ткани. Плотность и толщина стенок контейнеров для экспериментальных крыс и пластин твердотельного водозэквивалентного фантома были учтены для расчета дозы с целью увеличения дозы на поверхности тела крыс, позволяя провести более равномерное облучение.

Для планирования дозы облучения крыс была проведена полная предлучевая подготовка на основании компьютерно-томографических изображений крыс в фантоме и выполнен расчет доз в системе дозиметрического планирования (рис. 4). План облучения выполнялся таким образом, чтобы все крысы получили среднюю дозу в соответствии с таблицей 1 с точностью 5 %.

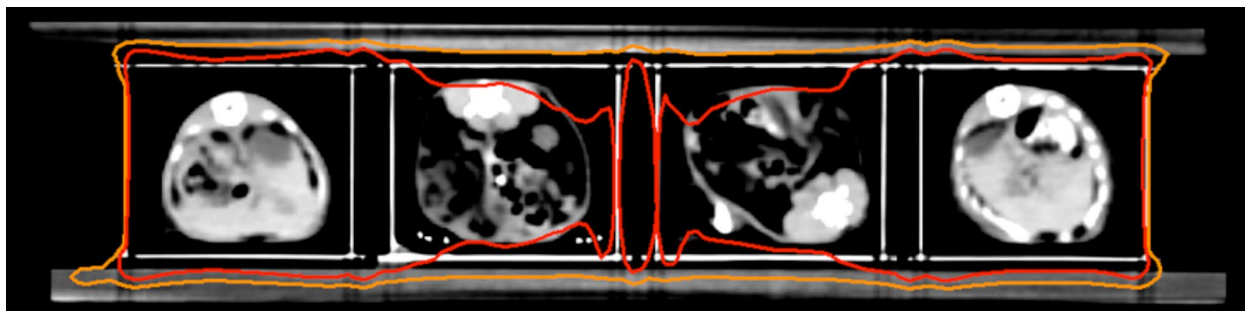


Рис. 4. Доза-объемная гистограмма в системе дозиметрического планирования: красная линия соответствует объему, облучаемому с 100% дозы, оранжевая линия – 95% дозы

[Fig. 4. Dose-volume histogram in the dosimetric planning system: the red line corresponds to the volume exposed with 100% of the dose, the orange line - 95% of the dose]

Проведение эксперимента

После облучения крыс рассаживали по клеткам со свободным доступом воды и корма. Ежедневно опытных крыс клинически осматривали, фиксируя их поведение, потребление корма и воды, состояние видимых слизистых оболочек, шерстного покрова и подвижность.

Основным критерием оценки результативности эксперимента служила 30-суточная выживаемость облученных крыс. В качестве дополнительных показателей исследовали

среднюю продолжительность жизни (СПЖ) и время появления клинических симптомов, характерных для ОЛБ, таких как угнетение (снижение двигательной активности), уменьшение массы тела (кахексия), диарея, взъерошенность шерстного покрова, наличие корочек подсыхания темно-коричневого цвета в наружных уголках глаз и носовых ходах [10, 16]. Для оценки кахексического эффекта, индуцированного радиационным поражением, проводили взвешивание крыс на 3-, 7-, 10-, 14-, 21 и 28 сутки наблюдения. Для взвешивания использовали весы AND HL-400 (класс точности: III

(средний) по ГОСТ 24104-2001²) погрешность: $\pm 0,2$ г, пределы взвешивания: 2–400 г.

Все погибшие в 30-суточный период облученные крысы подвергались патологоанатомическому вскрытию для оценки состояния внутренних органов и определения причин гибели.

Обработка результатов

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 12. Проверка распределений данных внутри группы на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. При графическом представлении распределений использовались диаграммы «ящики с усами» (точка – медиана распределения, ящик – 25–75 % распределения, усы – мин-макс). Сравнение выборок данных проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Для всех тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что облучение в дозах 6 и 7 Гр не привели к снижению времени жизни крыс, все они дожили до времени вывода из эксперимента (30 суток после облучения). Продолжительность жизни крыс разного пола после облучения в дозах выше 8 Гр представлена на рисунке 5. Достоверных различий в группах разного пола выявлено не было, поэтому в дальнейшем выживаемость оценивалась для общих выборок.

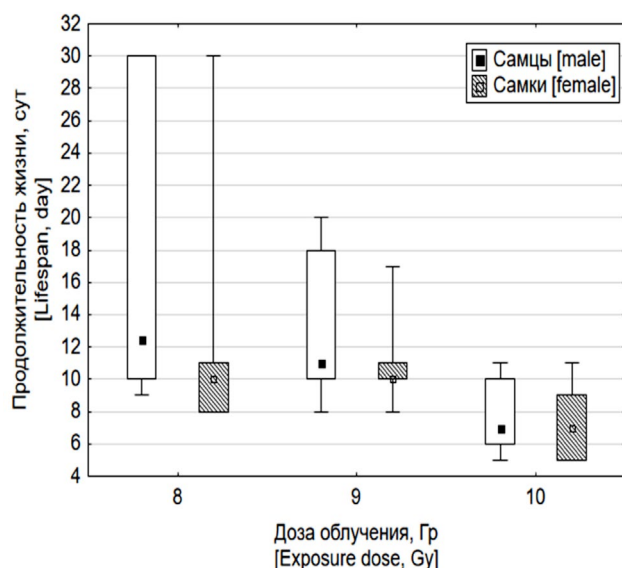


Рис. 5. Сравнение продолжительности жизни крыс разного пола при разных дозах облучения

[Fig. 5. The comparison of rats of different gender lifespan after exposure in different doses]

При дозах облучения выше 8 Гр СПЖ крыс снижалась. В таблице 2 представлены результаты выживаемости и СПЖ крыс, облученных в дозе 6–10 Гр.

Таблица 2

Выживаемость и средняя продолжительность жизни (СПЖ) крыс после облучения

[Table 2

Survival and mean lifespan of rats after exposure]

Доза облучения, Гр [Exposure dose, Gy]	Выживаемость, % [Survival, %]	СПЖ (мин-макс), сут [Mean lifespan (min-max), day]
6	100	30
7	100	30
8	25	15 (8-30)
9	0	12 (8-20)
10	0	7 (5-11)
Контроль [Control]	100	30

У выживших крыс после радиационного воздействия было выявлено дозозависимое снижение массы тела относительно контрольных значений у крыс во всех группах. На рисунке 6 представлено сравнение массы тела в разные сроки после облучения в разных дозах.

При облучении крыс в дозе 8 Гр при мощности дозы 4,2 Гр/мин на 15-е и 16-е сутки у крыс отмечалось снижение двигательной и пищевой активности, шерстный покров испачкан калом и взъерошен, имелись корочки подсыхания темно-коричневого цвета в наружных уголках глаз и носовых ходов, диарея, что соответствовало проявлению клинических симптомов ОЛБ [10]. Гибель крыс составила 75 % в течение 30 суток. При облучении в дозе 9 Гр клинические симптомы ОЛБ начинались на 10-е и 11-е сутки, гибель крыс составила 100 % в течение 30 суток. При облучении в дозе 10 Гр клинические симптомы ОЛБ начинались на 6-е и 7-е сутки, при этом гибель крыс составила 100 % в течение 30 суток.

При воспроизведении предлагаемой модели облучения были получены аналогичные результаты – достоверных различий в средней продолжительности жизни крыс при облучении в дозах выше 8 Гр выявлено не было (рис. 7). Однако при облучении крыс в дозе 9 Гр не было достигнуто 100 % летальности в течение 30 суток. Полная летальность в течение 12 суток была достигнута при 10 Гр. Поэтому для моделирования ОЛБ целесообразно использовать дозу 10 Гр.

При аутопсии у всех вскрытых животных наблюдалось следующая картина:

- сердце обычной величины, на срезах в миокарде мелкие кровоизлияния размерами 0,1–0,3 мм, напоминающие свежие очаги некроза (рис. 8а);
- лёгкие отёчные, бледные, на поверхности в единичных случаях отмечены пятна кровоизлияний до 3 мм диаметром, отчётливые признаки воспалительной реакции отсутствуют (рис. 8а);
- в брюшной полости экссудативный перитонит, брюшная стенка в мелких петехиях, кишечник раздут, стенка двенадцатиперстной кишки и толстого кишечника истончена (рис. 8б). На всём протяжении толстого и тонкого кишечника имеются пятна кровоизлияний и некрозов;

² ГОСТ 24104-2001. Межгосударственный стандарт. Весы лабораторные. Общие технические требования [GOST 24104-2001. Interstate standard. Laboratory scales. Laboratory scales. General technical requirements (In Russ.)].

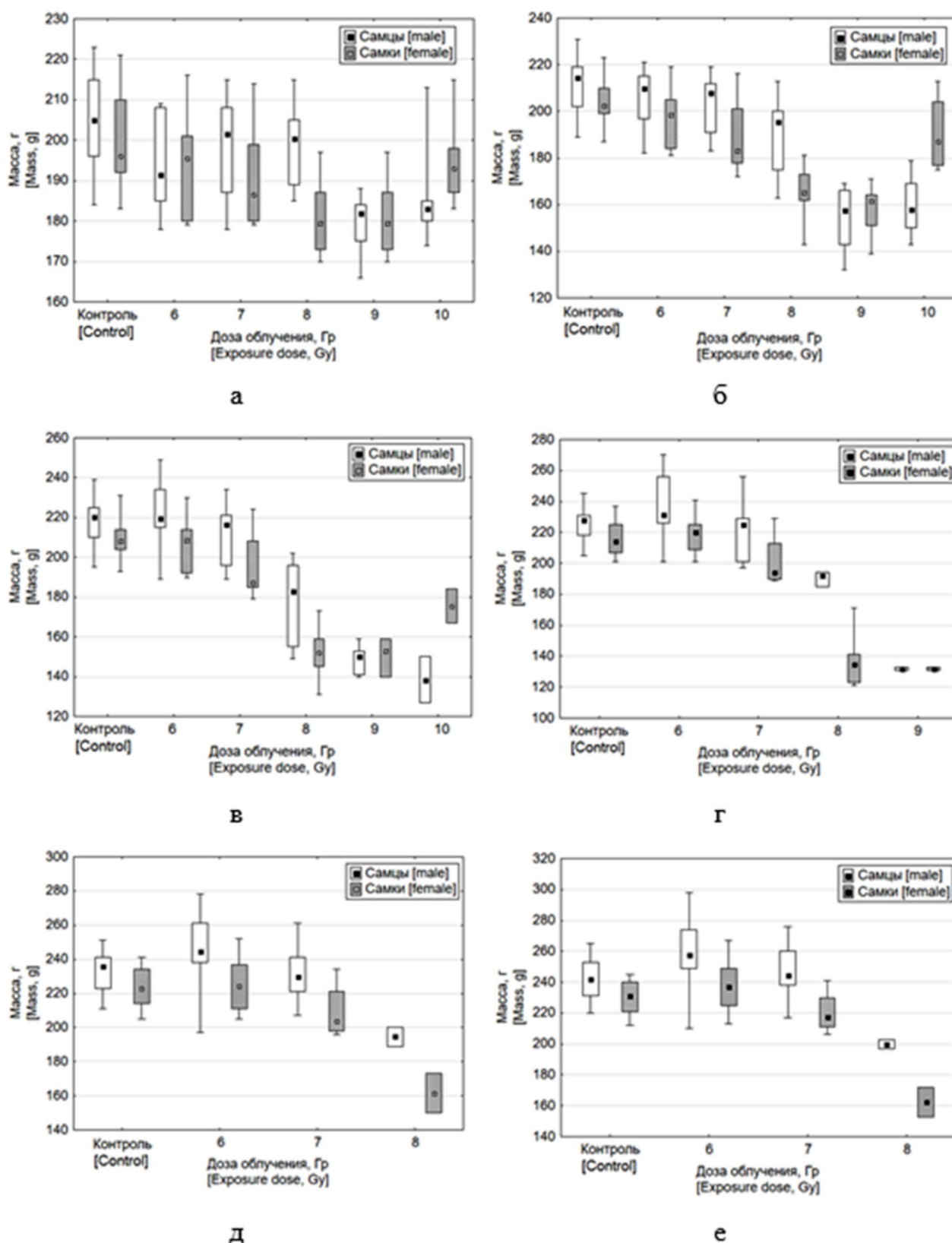


Рис. 6. Сравнение массы тела крыс обоих полов при разных дозах облучения в разные сроки после облучения:
а – 3 сутки; б – 7 суток; в – 10 суток; г – 14 суток; д – 21 сутки; е – 28 суток

[Fig. 6. The comparison of mass of both gender rats in different time periods after exposure in different doses:
а – 3 days; б – 7 days; в – 10 days; г – 14 days; д – 21 days; е – 28 days]

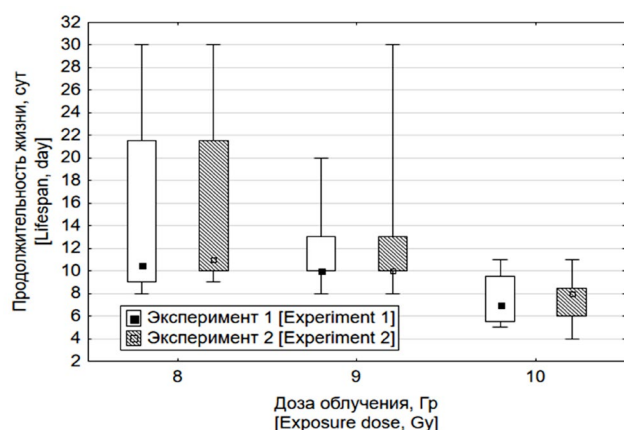


Рис. 7. Сравнение продолжительности жизни крыс при повторном эксперименте
[Fig. 7. The comparison of rats' lifespan for the repeated experiment]

- желудок раздут, заполнен пищей (рис. 8в), стенка сильно истончена, слизистая с участками мелких геморрагий и обширных язв с бледной поверхностью;
- печень ровная, цвет бледный, зернистый, с яркими вкраплениями, признаки дистрофии, на срезе явных некрозов не выявлено (рис. 8д);
- почки бледные, на срезе мелкие геморрагии без привязки расположения к структуре слоёв.

Таким образом, причиной гибели крыс является интоксикация на фоне кишечной непроходимости, связанной с развитием некротических изменений в желудке и петлях кишечника. Подобная картина, со схожими геморрагическими проявлениями в паренхиматозных органах, отсутствием в них явных признаков воспалительной реакции и тотальное поражение желудочно-кишечного тракта с формированием некрозов, характерна для ОЛБ у грызунов [17].

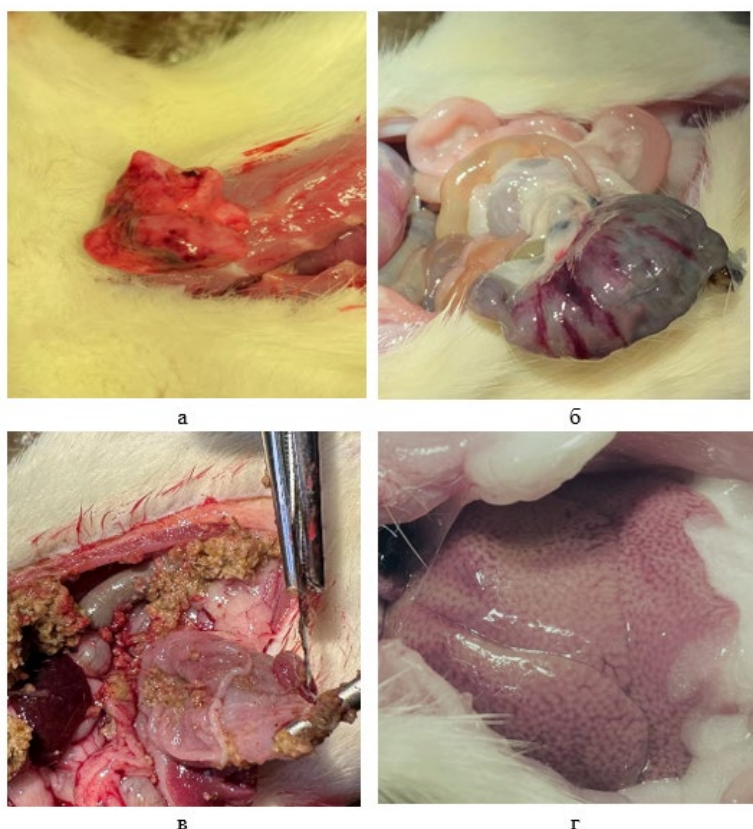


Рис.8. Пример органов погибшей крысы: а – сердце и легкие; б – тонкий и толстый кишечник; в – желудок; г – печень
[Fig. 8. Example of dead rat organs: а – heart and lungs; б – small intestine and colon; в – stomach; г – liver]

Заключение

В работе представлена модель ОЛБ на крысах с использованием линейного ускорителя для равномерного облучения крыс фотонами энергии 6 МэВ при мощности дозы 4,2 Гр/мин. Модель предполагает облучение четырех

крыс одновременно, что позволяет существенно сократить время экспериментальной работы. При использовании данной модели ОЛБ целесообразно подводить дозу 10 Гр. Модель является легко воспроизводимой. Модель, разработанная в ходе настоящего исследования, защищена патентом на изобретение № 2811270 «Способ моделирования острой лучевой болезни в эксперименте» [18].

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Попова А.А. – разработка дизайна исследования, организация и проведение экспериментальных исследований, мониторинг состояния животных, ведение документации, поиск и анализ литературы, обработка и анализ полученных результатов, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи, редактирование текста статьи.

Чипига Л.А. – научное руководство исследованием, обработка и анализ полученных результатов, проведение расчетов, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи, редактирование текста статьи, перевод.

Майстренко Д.Н. – общее руководство исследованием, разработка дизайна исследования, формулировка научных гипотез, формулировка цели и задач работы, анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

Станжевский А.А. – анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

Молчанов О.Е. – анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования.

Николаев Д.Н. – проведение экспериментальных исследований, контроль условий содержания животных, мониторинг состояния животных, проведение расчетов, поиск и анализ литературы, обсуждение результатов исследования.

Понежа Т.Е. – проведение процедур облучения, контроль параметров облучения, обработка технических данных, обсуждение результатов исследования.

Виноградова Ю.Н. – анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования.

Иоффе Е.Б. – поиск и анализ литературы, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка радиопротектора на основе водорастворимых форм наноуглерода, модифицированных L-аминокислотами».

Литература

- Гребенюк А.Н., Гладких В.Д. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиозология. 2019. Т. 59, № 2. С. 132-149. – DOI: 10.1134/S0869803119020085.
- Kamran Mohammad Zahid, Atul Ranjan, Navrinder Kaur et al. Radioprotective Agents: Strategies and Translational Advances // Medicinal research reviews. 2016. Vol. 36, No 3. P. 461-493. DOI: 10.1002/med.21386.
- Saaya F.M., Katsube T., Xie Y. et al. Research and development of radioprotective agents: a mini-review // International Journal of Radiology. 2017. Vol. 4, No 2–3. P. 128–138. DOI: 10.17554/j.issn.2313-3406.2017.04.41.
- Smith T.A. Kirkpatrick D.R., Smith S., et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation // The Journal of Translational Medicine. 2017. Vol. 15. P. 232. DOI: 10.1186/s12967-017-1338-x.
- Singh V.K., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved countermeasures // The International Journal of Radiation Biology. 2017. Vol. 93, No 9. P. 1–19. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
- Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // Биофизика. 2015. Т. 60, № 4. С. 801-811.
- Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиозология. 2020. Т. 60, № 4. С. 378-395. DOI: 10.31857/S0869803120040128.
- Rosen EM, Day R, Singh VK. New approaches to radiation protection / Eliot M. Rosen // Frontiers in oncology. 2015. Vol. 20, №4. P. 381. doi: 10.3389/fonc.2014.00381.
- Иванов А.А., Григорьев А.И., Ушаков И.Б. и др. Пат. № 2498807 Российская Федерация, МПК А61К33.00, А61Р43.00. Средство лечения острой лучевой болезни. опубл. 20.11.2012.
- Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Идрисов А.М. и др. Выбор оптимальной модели двухфакторной патологии, вызванной термическим поражением на фоне внешнего гамма-облучения // Ветеринарный врач. 2021. № 1. С. 4-9. DOI: 10.33632/1998-698X.2021-1-4-9.
- Богачев С.С., Долгова Е.В., Поттер Е.А. и др. Пат. № 2701155 Российская Федерация, МПК А61К 31.7105, А61К35.66, А61Р39.00. Способ защиты животных от высокодозового ионизирующего излучения; опубл. 25.09.2019.
- Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Иванов А.А. и др. Пат. № 2551619 Российская Федерация, МПК G09B23.28, А61К38.02, А61Р17.18. Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте; опубл. 27.05.2015.
- Sanja T., Dobrić S., Jačević V. et al. Tissue-protective effects of fullerene C60(OH)24 and amifostine in irradiated rats // Colloids and surfaces. B Biointerfaces. 2007. Vol. 58, No 1. P. 39-43. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2007.01.005.
- Xiaoqing C., Hao J., Zhang X. et al. The polyhydroxylated fullerene derivative C60(OH)24 protects mice from ionizing-radiation-induced immune and mitochondrial dysfunction // Toxicology and applied pharmacology. 2010. Vol. 243, No 1. P. 27-34. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.009.
- Официальный сайт Филиала НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ПЛЖ «Рапполово». URL: <https://rappolovo.org/> (дата обращения 09.04.2025 г.).
- Костеша Н.Я., Даренская Н.Г. Кишечная форма лучевой болезни и роль поражения желудка в ее развитии. Томск: Издательство Томского университета, 1990. 123 с.
- Торопцев И.В., Соколова Н.В. Патологическая анатомия острой лучевой болезни в эксперименте // Известия Томского ордена трудового красного знамени политехнического Института имени С.М. Кирова. 1957. Т. 57. С. 17-27.
- Майстренко Д.Н., Молчанов О.Е., Попова А.А. и др. Пат. № 2811270 Российская Федерация, МПК А61Н 5/10, G09B 23/28. Способ моделирования острой лучевой болезни в эксперименте. опубл. 11.01.2024.

Поступила: 27.05.2025

Попова Алена Александровна – научный сотрудник отдела фундаментальных исследований Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации. **Адрес для переписки:** 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, улица Ленинградская, дом 70; E-mail: aa_popova@rrcrst.ru

ORCID: 0000-0001-8077-9832

Чипига Лариса Александровна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0001-9153-3061

Майстренко Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, директор Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0001-8174-7461

Станжевский Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0002-1630-0564

Молчанов Олег Евгеньевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0003-3882-1720

Николаев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, руководитель группы, старший научный сотрудник группы медицинского приборостроения отдела фундаментальных исследований Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0003-0501-7007

Понежа Тамара Евгеньевна – старший медицинский физик радиотерапевтического отделения №1 с группой радионуклидной терапии (дневной стационар) Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0002-0901-5175

Виноградова Юлия Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0000-0002-0938-5213

Иоффе Екатерина Борисовна – ординатор первого года обучения кафедры радиологии, хирургии и онкологии года Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: 0009-0002-5129-7580

Для цитирования: Попова А.А., Чипига Л.А., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А., Молчанов О.Е., Николаев Д.Н., Понежа Т.Е., Виноградова Ю.Н., Иоффе Е.Б. Моделирование острой лучевой болезни в эксперименте // Радиационная гигиена. 2025. Т. 18, № 1. С. 56–65. DOI: 10.21514/1998-426X-2025-18-1-56-65

Modeling of acute radiation syndrome in experiment

Alena A. Popova¹, Larisa A. Chipiga^{1,2,3}, Dmitriy N. Maystrenko¹, Andrey A. Stanzhevskiy¹, Oleg E. Molchanov¹, Dmitriy N. Nikolaev¹, Tamara E. Ponezha¹, Yuliia N. Vinogradova¹, Ekaterina B. Ioffe¹

¹ A. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

The aim of the current study was to create a new and easily reproducible method of modeling acute radiation syndrome, representing the features of the clinical flow of this disease. Materials and Methods: A series of experiments on Wistar rats, both genders (nursery "Rappolovo" (Leningrad region), weight 180–220 g), were

Alena A. Popova

A. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies

Address for correspondence: Leningradskaya Str., 70, Pesochny settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

E-mail: aa_popova@rrcrst.ru

performed. Rats were divided into groups and one time exposed at the investigated dose (range of 6–10 Gy) on Elekta Precise accelerator using Solid Water HE (Sun Nuclear) 30430 cm² phantom plates. The duration of animal observation was 30 days. Survival, mean lifespan, body weight dynamics, feed and water consumption, state of visible mucous membranes, hair coat and mobility were evaluated. Results and Discussion: The results showed that the proposed model of single exposure of laboratory rats demonstrates a good level of results reproducibility and complies with the basic requirements for experimental models. The lethality of rats within 30 days was 75% with a dose of 8 Gy, the 100% lethality of rats was with a dose of 10 Gy. The results are successfully reproduced in repeated experiments. Conclusion: The obtained data indicated that the proposed model is reliable and can be used for preclinical studies of radioprotectors without existing models' problem of variability of results.

Key words: acute radiation syndrome, radiobiology, preclinical study, laboratory rats, experimental models, irradiation, survival time, lethality.

Authors' personal contribution

Alena A. Popova – development of the study design, organization and performance of experimental studies, monitoring of animal condition, keeping documentation, search and analysis of literature, analysis and discussion of the results, writing the text of the article, editing the draft of the article.

Larisa A. Chipiga – scientific management of the study, calculations, analysis and discussion of the results, writing the text of the article, editing the draft of the article.

Dmitriy N. Maystrenko – management of the study, determination of the aim of the study, development of the study design, formulation of the scientific conjectures, analysis and discussion of the results, editing the draft of the article.

Andrey A. Stanzhevskiy – analysis and interpretation of the results, discussion of the results, editing the draft of the article.

Oleg E. Molchanov – analysis and interpretation of the results, discussion of the results.

Dmitriy N. Nikolaev – experimental research, controlling animal holding conditions, monitoring animal condition, performing calculations, searching and analyzing literature, discussion of the results.

Tamara E. Ponezha – exposure procedures, control of exposure parameters, processing of technical data, discussion of the results.

Yuliia N. Vinogradova – analysis and interpretation of the results, discussion of the results.

Ekaterina B. Ioffe – search and analysis of literature, discussion of the results, editing the draft of the article.

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest.

Sources of funding

The study was not supported by sponsorship. The study was performed within framework of research project "Development and scientific justification of applied methods for assessment of radiation risks to public health under different situations and exposure scenarios based on modern approaches to radiation detriment assessment".

References

- Grebenyuk AN. Current status and prospects for the development of drugs for the prevention and early treatment of radiation injuries. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology*. 2019;59(2): 132-149 (In Russian).
- Mohammad Zahid Kamran, Atul Ranjan, Navrinder Kaur, Souvik Sur, Vibha Tandon. Radioprotective Agents: Strategies and Translational Advances. *Medicinal research reviews*. 2016;36(3): 461-493. DOI: 10.1002/med.21386.
- Saaya FM, Katsube T, Xie Y, Tanaka K, Fujita K, Wang B. Research and development of radioprotective agents: a mini-review. *International Journal of Radiology*. 2017;4(2–3): 128–138.
- Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, Smith TK, Pearson T, Kailasam A, et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *The Journal of Translational Medicine*. 2017;15: 232. – DOI: 10.1186/s12967-017-1338-x.
- Singh VK, Seed TM. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved countermeasures. *The International Journal of Radiation Biology*. 2017;93(9): 1–19. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
- Gudkov SV. Radioprotective substances: history, trends and prospects // *Biofizika = Biophysics*. 2015;60(4): 801-811. (In Russian).
- Vasin MV. The drug B-190 (indralin) in light of the history of the formation of ideas about the mechanism of action of radioprotectors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology*. 2020;60(4): 378-395 (In Russian).
- Rosen EM, Day R, Singh VK. New approaches to radiation protection. *Frontiers in oncology*. 2015;4: 381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381.
- Ivanov AA, Grigoriev AI, Ushakov IB, Sinyak YuE. Treatment for acute radiation sickness. Russian Federation patent RU 2498807; 2012 Nov 20 (In Russian).
- Gaynutdinov TR. Selection of the optimal model of two-factor pathology caused by thermal damage against the background of external gamma irradiation. *Veterinarnyi vrach = Veterinarian*. 2021;1: 4-9 (In Russian).
- Bogachev SS, Dolgova EV, Potter EA, Proskurina AS, Nikolas VP, Ritter GS. Ability to protect animals from high-dose ionizing radiation. Russian Federation patent RU 2701155; 2019 Sep 25 (In Russian).
- Kotenko KV, Bushmanov AY, Ivanov AA. Method of prevention and treatment of acute radiation sickness in an experiment. Russian Federation patent RU 2551619; 2015 May 27 (In Russian).
- Sanja T, Dobrić S, Dragojević-Simić VJV, Milovanović Z, Dordević A. Tissue-protective effects of fullerene C60(OH)₂₄ and amifostine in irradiated rats. *Colloids and surfaces. B Biointerfaces*. 2007;58(1): 39-43. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2007.01.005.
- Xiaoqing C, Hao J, Zhang X, Bozhang Yu, Jinming R, Cheng L, et al. The polyhydroxylated fullerene derivative C60(OH)₂₄ protects mice from ionizing-radiation-induced immune and mitochondrial dysfunction. *Toxicology and applied pharmacology*. 2010;243(1): 27-34. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.009.
- Official website of the Branch of the National Research Center "Kurchatov Institute" St. PINM – LAN "Rappolovo". Available from: <https://rappolovo.org/> [Accessed 2025 Apr 9]. (In Russian).
- Kostesha NYa, Darenskaya NG. Tomsk Intestinal form of radiation sickness and the role of stomach damage in its development. Tomsk University Publishing House; 1990. P. 123. (In Russian).

17. Toroptsev IV, Sokolova NV. Pathologic anatomy of acute radiation sickness in experiment. *Izvestiya Tomskogo Ordena Trudovogo Krasnogo Znameni Politeknicheskogo Instituta Imeni S.M. Kirova* = Proceedings of the Tomsk Order of the Red Banner of Labor Polytechnic Institute named after S.M. Kirov. 1957;57: 17-27. (In Russian).

18. Maistrenko DN, Molchanov OE, Popova AA, Nikolaev DN, Vinogradova YN, Popova EA, et al. inventors; Method for modeling acute radiation sickness in an experiment. Russian Federation patent RU 2811270; 2024 Jan 11 (In Russian).

Received: May 27, 2025

For correspondence: Alena A. Popova – Research Fellow A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation (Leningradskaya Str., 70, Pesochny settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; E-mail: aa_popova@rrcrst.ru)

ORCID: 0000-0001-8077-9832

Larisa A. Chipiga – Candidate of Engineering Sciences, Research Fellow, Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Research Fellow, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation; Docent, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0001-9153-3061

Dmitriy N. Maystrenko – Doctor of Medical Sciences, Docent, Director for Research, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0001-8174-7461

Andrey A. Stanzhevskiy – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Docent, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0002-1630-0564

Oleg E. Molchanov – Doctor of Medical Sciences, Head of Fundamental Research Department, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0003-3882-1720

Dmitriy N. Nikolaev – Doctor of Medical Sciences, group leader, senior researcher, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0003-0501-7007

Tamara E. Ponezha – Senior Medical Physicist, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0002-0901-5175

Yuliia N. Vinogradova – Doctor of Medical Sciences, Docent, Senior Scientist, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0000-0002-0938-5213

Ekaterina B. Ioffe – Resident, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: 0009-0002-5129-7580

For citation: Popova A.A., Chipiga L.A., Maystrenko D.N., Stanzhevskiy A.A., Molchanov O.E., Nikolaev D.N., Ponezha T.E., Vinogradova Yu.N., Ioffe E.B. Modeling of acute radiation disease in experiment. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2025. Vol. 18, No. 2. P. 56–65. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2025-18-2-56-65