

Оценка радиопротекторной эффективности водорастворимой натриевой соли *n*-ацетилцистеина в экспериментальных исследованиях

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

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

Несмотря на разработку ряда радиопротекторов, их клиническое применение ограничено токсичностью, узким временем действия и низкой эффективностью после облучения. Это определяет потребность в поиске новых безопасных и эффективных средств радиозащиты. Целью настоящего исследования является изучение радиопротекторной активности водорастворимой натриевой соли *n*-ацетилцистеина. Материалы и методы: В эксперименте использовали 252 половозрелых самца крыс линии Вистар для определения радиозащитной дозы натриевой соли *n*-ацетилцистеина, оценки эффективности его профилактического введения перед гамма-облучением и анализа динамики гематологических показателей периферической крови. Препарат вводили внутривентриально за 1 или 3 часа до облучения либо за 1 час после воздействия. Облучение проводили на установке ИГУР-1 в дозе 7,0 Гр (ЛД_{95-100/30}). Рабочий раствор натриевой соли *n*-ацетилцистеина (300 мг/мл, рН 7,5) готовили *ex tempore* путём растворения 3 г сухого вещества в 3 мл дистиллированной воды с последующим добавлением 3,5 мл раствора 5N NaOH и дотитровкой до нужного рН. Результаты исследования и обсуждение: Внутривентриальное введение натриевой соли *n*-ацетилцистеина в дозе 2500 мг/кг способствует частичному сохранению гемопоэза у животных, облучённых в поглощённой дозе 7,0 Гр (ЛД_{95-100/30}), а также обеспечивает сохранение клеточного пула гемопоэтической системы и ускорение процесса его восстановления. При изучении специфической активности *n*-ацетилцистеина установлено, что введение в дозе 2000 мг/кг обеспечивает выживаемость облучённых в смертельной дозе животных на 42 %. Заключение: Проведённые исследования на крысах продемонстрировали целесообразность дальнейшего изучения фармакодинамических свойств натриевой соли *n*-ацетилцистеина с учётом её выраженного потенциала в качестве радиопротекторного агента.

Ключевые слова: натриевая соль *n*-ацетилцистеина, радиопротекторы, радиационное поражение, крысы Вистар, облучение, средняя продолжительность жизни, летальность.

Введение

Большой практический интерес к радиопротекторам кратковременного действия обусловлен их способностью быстро (за несколько минут) повышать устойчивость организма к действию радиации и в высоких противолучевых свойствах, в том числе при смертельных дозах облучения, которых нет у других групп противорадиационных препаратов [1–3]. К настоящему времени разработан широкий спектр средств и методов профилактики острых радиационных поражений с применением радиопротекторов, относящихся к различным группам веществ, в том числе и антиоксидантам. Одним из антиоксидантов, который широко используется в клинической практике для лечения различных заболеваний, является *n*-ацетилцистеин (NAC), выступая предшественником глутатиона, регулирующего окислительно-восстановительные процессы.

Результаты экспериментальных исследований показали, что NAC оказывает терапевтическое воздействие на вызванное рентгеновским излучением повреждение островковых клеток [4], защитное действие на радиационно-индуцированный мукозит полости рта как *in vivo*, так и *in vitro* [5], а также защитное действие при радиационно-индуцированном повреждении почек у крыс [6]. В отдельных работах показано снижение высвобождения лактатдегидрогеназы в кардиомиоцитах при воздействии рентгеновским излучением [7], положительное влияние на радиационно-индуцированную генотоксичность и цитотоксичность в костном мозге крыс [8], ослабление негативного влияния лучевой терапии и заживление послеоперационных повреждений с точки зрения воспаления, грануляции, отложения коллагена, реэпителизации и неоваскуляризации, посредством снижения маркеров окислительного стресса и улучшения

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

гистологических параметров независимо от способа введения [9], возможность профилактики желудочно-кишечного синдрома у пациентов, проходящих лучевую терапию при лечении злокачественных новообразований [10].

Цель исследования – изучение радиопротекторной активности водорастворимой натриевой соли п-ацетилцистеина (натриевой соли NAC).

Задачи исследования

1. Изучение эффективности профилактического введения натриевой соли NAC у крыс на фоне гамма-облучения в поглощенной дозе (дозе) 7,0 Гр.
2. Оценка влияния натриевой соли NAC на значения гематологических показателей периферической крови крыс на 30 сутки после облучения в дозе 7,0 Гр.
3. Исследование значений гематологических показателей периферической крови крыс на 7, 15 и 30 сутки после облучения в дозе 7,0 Гр.

Материалы и методы

Приготовление рабочего раствора

Для экспериментальных работ использовали раствор натриевой соли NAC концентрации 300 мг/мл с pH 7,5.

Для ее приготовления в мерный стакан насыпали 3 г сухого NAC, наливали 3 мл дистиллированной воды и помещали на магнитную мешалку. При постоянном перемешивании медленно добавляли 3,5 мл раствора 5N NaOH, в процессе добавления суспензия растворялась, получался раствор слегка желтого цвета с запахом сероводорода. Измерение pH проводили с помощью лакмусовой бумажки. Для получения pH в диапазоне 7,5–8,0 раствор дотитровывали 5N NaOH.

Экспериментальные животные

Экспериментальные работы проводились на 252 крысах (половозрелых самцах) породы Вистар массой 180–220 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) [11]. Крыс содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха 18–24 °C, относительная влажность воздуха – 40–80 %). Доступ к корму и воде не ограничивали. Срок карантирования животных после поступления в виварий составлял 14 суток. После окончания карантина животных распределили на группы методом рандомизации (табл. 1), больных и ослабленных животных в эксперимент не включали.

Таблица 1. Распределение животных по группам в соответствии с целями экспериментальных исследований

[Table 1. Groups of animals according to the objectives of experimental studies]

Задача [Objective]	Число групп [Number of groups]	Число особей в группе [Number of animals per group]	Примечание [Note]
Оценка эффективности натриевой соли NAC при облучении крыс в разных концентрациях на фоне гамма-облучения в дозе 7,0 Гр [Assessment of the efficacy of sodium salt of NAC in rats at different concentrations under gamma irradiation at a dose of 7.0 Gy]	4	12	за 1 час до облучения вводили раствор натриевой соли NAC в разных концентрациях [Sodium salt NAC at different concentrations was given intraperitoneally at 1 h prior to irradiation]
	1	12	за 1 час до облучения вводили плацебо* [Placebo* was injected 1 h before irradiation]
Изучение эффективности профилактического введения натриевой соли NAC у крыс на фоне гамма-облучения в дозе 7,0 Гр [Evaluation of prophylactic sodium salt NAC in gamma-irradiated rats (7.0 Gy)]	2	18	за 1 или 3 часа до облучения вводили раствор натриевой соли NAC [Sodium salt NAC was given intraperitoneally at 1 h or 3 h prior to irradiation]
	2 контроль [Control]	12	за 1 или 3 часа до облучения вводили плацебо* [Placebo* was injected 1 h or 3 h before irradiation]
Значения гематологических показателей периферической крови крыс на 30 суток после облучения в дозе 7,0 Гр при применении натриевой соли NAC в дозе 2500 мг/кг [Hematological parameters of peripheral blood in rats on day 30 after irradiation at a dose of 7.0 Gy with administration of sodium salt NAC at 2500 mg/kg]	2	12	за 1 или 3 ч до облучения вводили раствор натриевой соли NAC [Sodium salt NAC was given intraperitoneally at 1 h or 3 h prior to irradiation]
	2	12	Интактный контроль и плацебо*+ облучение [Intact control and placebo*+ irradiation]
Исследование значений гематологических показателей периферической крови крыс на 7, 15 и 30 сутки после облучения в дозе 7,0 Гр [Study of hematological parameters in peripheral blood of rats on days 7, 15, and 30 after irradiation at a dose of 7.0 Gy]	2	12	за 1 ч до облучения вводили раствор натриевой соли NAC [Sodium salt NAC was given 1 hour prior to irradiation]
	2	12	Интактный контроль и плацебо*+ облучение [Intact control and placebo*+ irradiation]

* животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили воду для инъекций в объеме 1 мл на крысу [* the control group received 1 ml of vehicle (sterile water for injection) via intraperitoneal route.]

Проведение экспериментальных работ

Экспериментальные работы проводили на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. По окончании эксперимента все животные подвергались эвтаназии. Экспериментальную работу проводили в соответствии с принципами биоэтики и согласно требованиям нормативно-правовых документов о порядке проведения исследовательских работ с применением животных^{1,2}, рекомендации Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA) [12].

Острое гамма-облучение моделировали при помощи установки ИГУР-1, содержащей ¹³⁷Cs. Крыс подвергали относительно равномерному однократному облучению γ -квантами в дозе 7,0 Гр (ЛД_{95-100/30}) при мощности дозы облучения 0,998 Гр/мин. в алюминиевых пеналах по 6 крыс в каждом, при этом каждая особь находилась в индивидуальном отсеке.

Во время проведения исследования у лабораторных крыс забирали кровь из хвостовой вены в объеме 0,2–0,5 мл в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Определение общего количества гематологических показателей периферической крови проводили с помощью ветеринарного автоматического гематологического анализатора URIT-5160 [13].

После облучения определяли выживаемость животных и среднюю продолжительность жизни (СПЖ).

Течение и исходы острого радиационного поражения оценивали по величине выживаемости и СПЖ облученных животных. Наблюдение за крысами осуществляли в течение 30 суток. Расчет выживаемости (N, %), проводили по формуле (1):

$$N = \frac{A}{B} \times 100, \quad (1)$$

где A – количество крыс, выживших к концу 30-ти-суточного наблюдения, абс. ед.;

B – общее количество крыс в группе, абс. ед.;

100 – коэффициент для перевода в проценты.

Расчет СПЖ крыс проводили с использованием формулы (2):

$$СПЖ = \frac{T_1 + T_2 + \dots + T_i}{N}, \quad (2)$$

где T₁, T₂ ..., T_i – продолжительность жизни отдельной крысы после облучения, сут;

N – общее количество крыс в группе, абс. ед.

Полученные в ходе экспериментальных исследований данные обрабатывали в программах «Excel», «GraphPad Prism 8» и «Statistica 12.0». В таблицах они представлены

в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$). С целью определения значимости различий между данными до и после облучения применяли критерий Вилкоксона, для сравнения выборок — тест Манна-Уитни. Вероятность $p \leq 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности натриевой соли NAC и выбор его оптимальной радиозащитной дозы

Установлено, что введение препарата в дозе 500 мг/кг способствовало росту выживаемости на 17 % по сравнению со значениями показателя контрольной группы крыс, при этом СПЖ составила $9,7 \pm 2,7$ сут. Увеличение дозы препарата вдвое приводило к росту выживаемости крыс до 33 ± 14 % при СПЖ $8,6 \pm 3,9$ сут. Наиболее эффективной радиозащитной дозой натриевой соли NAC оказалось 2000 мг/кг, введение которой за 1 ч до облучения обеспечивало выживаемость 42 ± 14 % животных, при СПЖ $12,1 \pm 4,0$ сут (табл. 2).

Таблица 2. Оценка эффективности натриевой соли NAC при облучении крыс

[Table 2. Efficacy of sodium salt NAC for exposed rats]

Экспериментальная группа (доза препарата, мг/кг) [Experimental group (drug dose, mg/kg)]	Выживаемость, % [Survival, %]	СПЖ, сут. [Mean lifespan, day]
Контроль [Control]	0 ± 0	$10,3 \pm 0,7$
300	0 ± 0	$7,4 \pm 0,9$
500	17 ± 11	$9,7 \pm 2,7$
1000	$33 \pm 14^*$	$8,6 \pm 3,9$
2000	$42 \pm 14^*$	$12,1 \pm 4,0$

* – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой «Контроль»
[* – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to the "Control" group].

Выявление радиозащитной эффективности натриевой соли NAC в различных схемах применения

Исследования, проведенные на экспериментальной модели костномозговой формы острого радиационного поражения тяжелой степени, показали, что в случае применения за 1 ч до облучения натриевая соль NAC увеличивала выживаемость крыс, облученных в дозе 7,0 Гр (ЛД_{95-100/30}) на 33 % и СПЖ на 2,5 сут ($с\ 7,9 \pm 0,7$ сут до $10,4 \pm 3,0$ сут) в сравнении с контрольной группой. Увеличение временного интервала до 3 ч между введением препарата и началом облучения не оказывало влияния на исследуемые показатели (табл. 3).

¹Приказ 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.)]

²Хельсинская декларация. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта / Всемирная медицинская ассоциация; принята 18-й Генеральной ассамблеей ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.; изменения внесены 52-й Генеральной ассамблеей ВМА, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г [World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964; amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 (In Russ.)]

Таблица 3. Эффективность профилактического введения натриевой соли NAC у крыс на фоне облучения
[Table 3. Efficacy of prophylactic administration of sodium salt NAC for exposed rats]

Экспериментальная группа [Experimental group]	Количество животных, гол [Number of animals, heads]	Выживаемость, % [Survival, %]	СПЖ, сут [Mean lifespan, day]
Плацебо за 3 ч [Placebo –3 h]	12	8,3 ± 8,0	8,9 ± 2,3
Плацебо за 1 ч [Placebo –1 h]	12	0 ± 0	7,9 ± 0,7
Натриевая соль NAC за 3 ч [sodium salt NAC –3 h]	18	5,5 ± 5	9,3 ± 1,7
Натриевая соль NAC за 1 ч [sodium salt NAC –1 h]	18	33 ± 11*	10,4 ± 3,0

* –различия статистически значимы ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой «Плацебо за 1 ч» [* –Statistically significant differences were observed versus the «Placebo administered 1 hour before» group ($p \leq 0,05$)].

Результаты исследования влияния натриевой соли NAC на значения гематологических показателей периферической крови крыс на 30 сут после облучения в дозе 7,0 Гр показали, что у животных, которым вводили препарат за 1 ч до облучения, количество лимфоцитов было в 1,6 раза ниже, чем в контроле, тогда как уровень моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов соответствовал таковому у интактных животных. Кроме того, у облученных животных наблюдалось снижение числа эритроцитов и тромбоцитов. Сходные изменения выявлены и в группе крыс, которым вводили препарат за 3 ч до облучения (табл. 4). Таким образом, профилактическое применение натриевой соли NAC не обеспечило в полной мере восстановление гемопозза у облученных животных, что проявлялось в наличии у них признаков лимфоцитопении, тромбоцитопении и угнетения эритропоэза.

Таблица 4. Значения гематологических показателей периферической крови крыс на 30 сутки после облучения в дозе 7,0 Гр при применении натриевой соли NAC в дозе 2500 мг/кг Me/Q1; Q3/

[Table 4. Values of hematological parameters of peripheral blood in rats on day 30 after of irradiation at a dose of 7.0 Gy with sodium salt NAC administration at 2500 mg/kg (Me/Q1; Q3)]

Экспериментальная группа, дозы и схема применения препарата [Experimental group: doses and administration regimen of the APS drug]	Значение гематологических показателей, абсолютное количество клеток (*10 ⁹ /л) [Value of hematological parameters: absolute cell count (*10 ⁹ /L)]							
	Лейкоциты [Leukocytes]	Лимфоциты [Lymphocytes]	Моноциты [Monocytes]	Нейтрофилы [Neutrophils]	Эозинофилы [Eosinophils]	Базофилы [Basophils]	Эритроциты [Erythrocytes]	Тромбоциты [Platelets]
Интактный контроль [Intact control]	10,46 /9,61;13,27/	6,32 /5,7;10,13/	1,74 /1,24;2,01/	2,10 /1,74;2,38/	0,22 /0,2;0,39/	0,01 /0,01;0,01/	4,96 /4,86;5,19/	400,5 /333,0;444,5/
Контроль (плацебо + облучение) [Control (placebo + irradiation)]*	–	–	–	–	–	–	–	–
Натриевая соль NAC 2500 мг/кг за 1 ч [sodium salt NAC 2500 mg/kg – 1 h]	8,21 /7,35;9,68/	3,94 /3,68;4,39/ *	1,77 /1,59;2,33/	2,18 /1,57;2,6/	0,40 /0,21;0,47/	0,01 /0,01;0,02/	4,06 /3,74;4,51/ *	31,0 /15,25;50,5/ *
Натриевая соль NAC 2500 мг/кг за 3 ч [sodium salt NAC 2500 mg/kg –3 h]	3,46 /3,46;3,46/	1,29 /1,29;1,29/	1,20 /1,20;1,20/	0,77 /0,77;0,77/	0,19 /0,19;0,19/	0,01 /0,01;0,01/	4,59 /4,59;4,59/	16,0 /16,0;16,0/

* в группе "Натриевая соль NAC 2500 мг/кг за 3 ч" представлены данные по 1(одному) животному. На 30 сут после воздействия в контрольной группе (плацебо + облучение) зафиксирована 100 % гибель животных [*in the "sodium salt NAC 2500 mg/kg –3 h" group, data are presented for one (single) animal. 100 % mortality was recorded in the control group (placebo + irradiation) on 30 day after exposure].

Оценка динамики содержания форменных элементов крови у облученных животных при применении натриевой соли NAC

Данные, полученные в ходе гематологических исследований периферической крови крыс на 7, 15 и 30 сутки после облучения в дозе 7,0 Гр при применении натриевой соли NAC в дозе 2500 мг/кг за 1 ч после воздействия, представлены на рисунке 1.

Исследование гематологических показателей на 7-е сутки после введения препарата в указанной дозе не выявило достоверных изменений по сравнению с интактной группой животных. У облучённых крыс, независимо от введения плацебо или NAC, отмечались выраженные лейкопения и тромбоцитопения. Вместе с тем, общее число лейкоцитов в группе с профилактическим применением натриевой соли NAC было почти в 2 раза выше, чем у контрольных облучённых животных. Уровень тромбоцитов у крыс, получавших натриевую соль NAC, был статистически значимо выше по сравнению с группой плацебо.

Исследование гематологических показателей периферической крови крыс на 15-е сутки после применения натриевой соли NAC и облучения не выявило достоверных отклонений оцениваемых параметров от значений, соответствующих физиологической норме (интактный контроль). Анализ крови крыс контрольной группы (плацебо + облучение) показал, что у них не произошло значимого изменения числа лейкоцитов, тогда как состояние тромбоцитопении стало еще более выраженным.

Вместе с тем у крыс (введение натриевой соли NAC в дозе 2500 мг/кг + облучение) зафиксировано увеличение числа лейкоцитов и, в первую очередь, лимфоцитов относительно данных, полученных на 7 сутки наблюдения. Сопоставление результатов анализа крови облученных крыс после введения плацебо и натриевой соли NAC показало, что в случае применения натриевой соли NAC на 15-е сутки наблюдения число лейкоцитов (в первую очередь лимфоцитов) и тромбоцитов было статистически значимо выше по сравнению с содержанием этих клеток в крови облученных животных с плацебо. Указанные результаты свидетельствуют, что профилактическое введение натриевой соли NAC способствовало более быстрому восстановлению гемопоэза у облученных животных.

На 30-е сутки наблюдения у крыс, которым за 1 час до облучения вводили натриевую соль NAC в дозе 2500 мг/кг, отмечено восстановление общего числа лейкоцитов практически до нормальных значений. Однако уровни лимфоцитов и тромбоцитов в этой группе оставались пониженными. Таким образом в экспериментах на крысах, облученных в дозе ЛД_{95-100/30} установлено, что применение натриевой соли NAC в дозе 2500 мг/кг способствовало сохранению клеточного пула гемопоэтической системы и обеспечивало ускорению процесса восстановления гемопоэза. Тем не менее, полного восстановления клеточного состава периферической крови не наблюдали даже к 30 суткам эксперимента.

Заключение

Проведённые исследования продемонстрировали, что внутрибрюшинное введение натриевой соли NAC в дозе 2500 мг/кг оказывало выраженный защитный эффект на гемопоэтическую систему крыс, подвергнутых

тотальному облучению в дозе 7,0 Гр. Препарат способствовал частичному сохранению клеточного пула костного мозга и ускорению восстановления гемопоэза.

Введение препарата в дозе 2000 мг/кг обеспечивало выживаемость облученных в смертельной дозе животных на 42 %. Применение препарата за 1 ч до облучения повышало выживаемость на 33 % и увеличивало СПЖ на 2,5 суток по сравнению с контрольной группой. При этом увеличение временного интервала до 3 ч между введением препарата и началом облучения не оказывало влияния на исследуемые показатели.

Полученные данные подтверждают перспективность дальнейшего изучения фармакодинамических и радиозащитных свойств натриевой соли NAC, которая рассматривается как потенциальное средство профилактики и терапии лучевых поражений.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

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

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

Майстренко Д.Н. – общее руководство исследованием, формулировка цели и задач работы, анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования.

Евтушенко В.И. – разработка методики приготовления препарата, анализ результатов исследования.

Станжевский А.А. – обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

Николаев Д.Н. – проведение экспериментальных исследований, мониторинг состояния животных, проведение расчетов.

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

Виноградова Ю.Н. – анализ результатов исследования.

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

Майстренко А.Д. – анализ, обработка и интерпретация результатов исследования.

Благодарности

Авторы выражают особую благодарность коллективу Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации за оказанную помощь при проведении данного исследования.

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 I-аминокислотами».

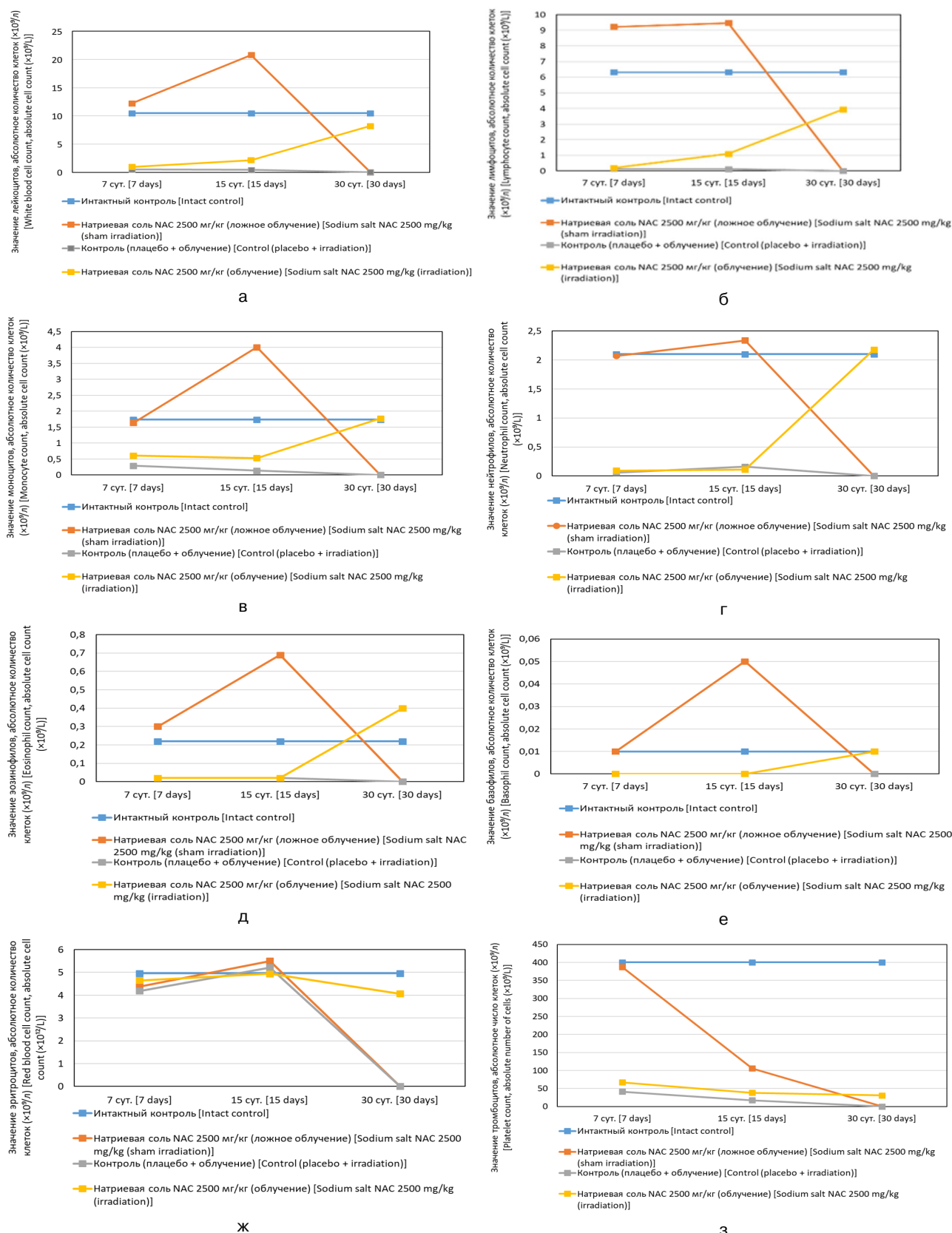


Рис. Значения гематологических показателей периферической крови крыс на 7, 15 и 30 сутки после облучения в дозе 7,0 Гр при применении натриевой соли NAC в различных дозах за 1 ч до облучения: а – лейкоциты; б – лимфоциты; в – моноциты; г – нейтрофилы; д – эозинофилы; е – базофилы; ж – эритроциты; з – тромбоциты

[Fig. Hematological parameters of rats' peripheral blood on days 7, 15, and 30 after irradiation at a dose of 7.0 Gy, with sodium salt NAC at various doses 1 hour before exposure: а – leukocytes; б – lymphocytes; в – monocytes; г – neutrophils; д – eosinophils; е – basophils; ж – erythrocytes; з – platelets]

Литература

1. Дыхов О.В., Прокопович Д.А. Медицинские средства противорадиационной защиты: учеб.-метод. пособие. Гомель: ГомГМУ, 2018. 48 с.
2. Риттер Г.С. Изучение клеточных и молекулярных механизмов радиопротекторного действия двуцепочечной РНК *Saccharomyces cerevisiae*: дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2024.
3. Зиновьева Г.А. Радиационные поражения нервной системы. Часть IV. Классификация средств профилактики лучевых поражений // Клиническая неврология. 2008. № 4. С. 44–49. EDN MBHWP.
4. Yılmaz H., Mercantepe F., Tumkaya L. et al. The potential antioxidant effect of N-acetylcysteine on X-ray ionizing radiation-induced pancreas islet cell toxicity // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2023. Vol. 685. P. 149–154. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149154.
5. Kim H.J., Kang S.U., Lee Y.S. et al. Protective effects of N-acetylcysteine against radiation-induced oral mucositis in vitro and in vivo // Cancer Research and Treatment. 2020. Vol. 52. P. 1019–1030. DOI: 10.4143/crt.2020.012.
6. Mercantepe T., Topcu A., Rakici S. et al. The radioprotective effect of N-acetylcysteine against X-radiation-induced renal injury in rats // Environmental Science and Pollution Research International. 2019. Vol. 26. P. 29085–29094. DOI: 10.1007/s11356-019-06110-0.
7. Li Y.-L., Gang W., Bo-Wen W. et al. The potential treatment of N-acetylcysteine as an antioxidant in the radiation-induced heart disease // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2024. Vol. 14, № 4. P. 509–524. DOI: 10.21037/cdt-24-19.
8. Demirel C., Kılıksiz S., Ay O.I. et al. Effect of N-acetylcysteine on radiation-induced genotoxicity and cytotoxicity in rat bone marrow // Journal of Radiation Research. 2009. Vol. 50, № 1. P. 43–50. DOI: 10.1269/jrr.08066.
9. Tascilar O., Çakmak G.K., Emre A.U. et al. N-acetylcysteine attenuates the deleterious effects of radiation therapy on incisional wound healing in rats // Hippokratia. 2014. Vol. 18, № 1. P. 17–23.
10. Mercantepe F., Topcu A., Rakici S. et al. The effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced small intestinal damage in rats // Experimental Biology and Medicine (Maywood). 2019. Vol. 244, № 5. P. 372–379. DOI: 10.1177/1535370219831225.
11. Филиал НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово»: официальный сайт. URL: <https://rappolovo.org/> (Дата обращения: 09.11.2025).
12. Auerbach E., Bocksell J., Lovel A.L. et al. FELASA recommendations on the transfer of animals used for scientific and educational purposes // Laboratory Animals. 2023. Vol. 57, No. 5. P. 572–582. DOI: 10.1177/00236772231158863.
13. Гематологический анализатор URIT-5160 / ООО «Мед Куб». URL: https://medcub.ru/catalog/laboratornoe_obo_rudovanie/gematologicheskie_analizatory/gematologicheskiy_analizator_urit_5160/?ysclid=mnws8zhq4w616897147 (Дата обращения: 10.04.2026).

Поступила: 14.04.2026

Попова Алена Александровна – научный сотрудник лаборатории генной инженерии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес для переписки: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; E-mail: aa_porova@rrcrst.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9832, РИНЦ Author ID: 1066082

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, РИНЦ Author ID: 859729

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, РИНЦ Author ID: 661060

Евтушенко Владимир Иванович – доктор биологических наук, руководитель лаборатории генной инженерии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-9070-9481, РИНЦ Author ID: 81680

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, РИНЦ Author ID: 199418

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, РИНЦ Author ID: 201354

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, РИНЦ Author ID: 1175338

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, РИНЦ Author ID: 288560

Июффе Екатерина Борисовна – ординатор второго 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

Майстренко Алексей Дмитриевич – кандидат медицинских наук, врач, сердечно-сосудистый хирург отделения консультативно-диагностического центра главного клинического корпуса Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0335-4712, РИНЦ Author ID: 711488

Для цитирования: Попова А.А., Чипига Л.А., Майстренко Д.Н., Евтушенко В.И., Станжевский А.А., Николаев Д.Н., Понежа Т.Е., Виноградова Ю.Н., Иоффе Е.Б., Майстренко А.Д. Оценка радиопротекторной эффективности водорастворимой натриевой соли n-ацетилцистеина в экспериментальных исследованиях // Радиационная гигиена. 2026. Т. 19, № 2. С. 18–26. DOI: 10.21514/1998-426X-2026-19-2-18-26

Evaluation of the radioprotective efficacy of water-soluble sodium salt of n-acetylcysteine in experimental studies

Alena A. Popova¹, Larisa A. Chipiga^{1,2,3}, Dmitriy N. Maystrenko¹, Vladimir I. Evtushenko¹, Andrey A. Stanzhevskiy¹, Dmitriy N. Nikolaev¹, Tamara E. Ponezha¹, Yuliia N. Vinogradova¹, Ekaterina B. Ioffe¹, Alexey D. Maistrenko³

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 of 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

Although several radioprotectors have been developed, their clinical use remains limited due to toxicity, a narrow therapeutic window, and reduced efficacy when administered post irradiation. Consequently, there is a pressing need to develop novel radioprotective agents with improved safety and effectiveness. The aim of this study was to evaluate the radioprotective efficacy of water-soluble sodium salt n-acetylcysteine (NAC). Materials and Methods: The study was conducted on 252 male Wistar rats to determine the radioprotective dose of sodium n-acetylcysteine, assess the effectiveness of its prophylactic administration prior to gamma irradiation, and analyze the dynamics of hematological parameters in peripheral blood. The drug was administered intraperitoneally 1 or 3 hours before irradiation, or 1 hour after exposure. Irradiation was performed using an IGUR-1 device at a dose of 7.0 Gy ($LD_{95-100/30}$). The working solution of sodium n-acetylcysteine (300 mg/mL, pH 7.5) was prepared ex tempore by dissolving 3 g of the dry substance in 3 mL of distilled water, followed by the addition of 3.5 mL of 5N NaOH and titration to the required pH. Results and Discussion: Intraperitoneal administration of sodium n-acetylcysteine at a dose of 2500 mg/kg contributed to partial preservation of hematopoiesis in animals exposed to 7.0 Gy ($LD_{95-100/30}$), promoted maintenance of the hematopoietic cell pool, and accelerated the recovery process. Evaluation of the specific radioprotective activity showed that administration at a dose of 2000 mg/kg provided 42 % survival in animals exposed to a lethal radiation dose. Conclusion: The findings in rats demonstrate the rationale for further investigation of the pharmacodynamic properties of sodium n-acetylcysteine, highlighting its significant potential as a radioprotective agent.

Key words: sodium salt n-acetylcysteine, radioprotectors, radiation injury, Wistar rats, irradiation, average lifespan, lethality.

Authors' personal contribution

Popova A.A. – study design development, organization and conduction of experimental studies, animal health monitoring, literature search and analysis, data processing and analysis, interpretation and discussion of results, manuscript writing and editing.

Chipiga L.A. – scientific supervision of the study, data processing and analysis, interpretation and discussion of results, manuscript editing.

Maystrenko D.N. – overall supervision of the study, formulation of the study aim and objectives, analysis and interpretation of results, discussion of findings.

Evtushenko V.I. – development of the drug preparation protocol, analysis of research results.

Stanzhevskiy A.A. – discussion of results, manuscript editing.

Nikolaev D.N. – conduction of experimental studies, animal

health monitoring, performance of calculations.

Ponezha T.E. – performance of irradiation procedures, control of irradiation parameters, processing of technical data.

Vinogradova Yu.N. – analysis of research results.

Ioffe E.B. – literature search and analysis, manuscript editing.

Maistrenko A.D. – analysis, processing, and interpretation of research data.

Acknowledgements

The authors express special gratitude to the staff of the Federal State Budgetary Institution "State Research Testing Institute of Military Medicine" of the Ministry of Defence of the Russian Federation for their assistance in conducting this study.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Alena A. Popova

A. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies

Address for correspondence: 70, Leningradskaya Str., Pesochny settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; E-mail: aa_popova@rrcrst.ru

Sources of funding

The work was performed as a part of state research program "Development of radioprotector based on water-soluble forms of nanocarbon modified with l-amino acids".

References

1. Dokhov OV, Prokopovich DA. Medical means of radioprotection: study guide. Gomel: Gomel State Medical University; 2018. 48 p.
2. Ritter GS. Study of cellular and molecular mechanisms of the radioprotective effect of double-stranded RNA of *Saccharomyces cerevisiae*: dissertation ... Candidate of Biological Sciences. Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2024.
3. Zinovieva GA. Radiation injuries of the nervous system. Part IV. Classification of prophylactic agents for radiation injuries. *Clinical Neurology*. 2008;4: 44–49.
4. Yılmaz H, Mercantepe F, Tumkaya L, Unal D, Yildirim M, Topcu A, et al. The potential antioxidant effect of N-acetylcysteine on X-ray ionizing radiation-induced pancreas islet cell toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;685: 149–154. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149154.
5. Kim HJ, Kang SU, Lee YS, Shin YS, Kim CH, Kim JE, et al. Protective effects of N-acetylcysteine against radiation-induced oral mucositis in vitro and in vivo. *Cancer Research and Treatment*. 2020;52: 1019–1030. DOI: 10.4143/crt.2020.012.
6. Mercantepe T, Topcu A, Rakici S, Yildirim M, Unal D, Tumkaya L, et al. The radioprotective effect of N-acetylcysteine against X-radiation-induced renal injury in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2019;26: 29085–29094. DOI: 10.1007/s11356-019-06110-0.
7. Li Y-L, Gang W, Bo-Wen W, Xin-Yu L, Jia-Xin Z, Yi-Xuan Z, et al. The potential treatment of N-acetylcysteine as an antioxidant in the radiation-induced heart disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2024;14(4): 509–524. DOI: 10.21037/cdt-24-19.
8. Demirel C, Kılıksız S, Ay OI, Hayırlıoğlu H, Erdem O, Gürbüz F, et al. Effect of N-acetylcysteine on radiation-induced genotoxicity and cytotoxicity in rat bone marrow. *Journal of Radiation Research*. 2009;50(1): 43–50. DOI: 10.1269/jrr.08066.
9. Tascilar O, Çakmak GK, Emre AU, Bakkal H, Kandemir N, Turkcu UO, et al. N-acetylcysteine attenuates the deleterious effects of radiation therapy on incisional wound healing in rats. *Hippokratia*. 2014;18(1): 17–23.
10. Mercantepe F, Topcu A, Rakici S, Yildirim M, Unal D, Tumkaya L, et al. The effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced small intestinal damage in rats. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2019;244(5): 372–379. DOI: 10.1177/1535370219831225.
11. Branch of the National Research Centre "Kurchatov Institute" — Petersburg Nuclear Physics Institute — Laboratory Animal Facility "Rapolovo": official website. Available from: <https://rappolovo.org/> [Accessed 09.11.2025].
12. Auerbach E, Bocksell J, Lovel AL, Adams A, Barton P, Brinkworth M, et al. FELASA recommendations on the transfer of animals used for scientific and educational purposes. *Laboratory Animals*. 2023;57(5): 572–582. DOI:10.1177/00236772231158863.
13. URIT-5160 Hematology Analyzer [Electronic resource] / LLC "MedKub". Available from: https://medcub.ru/catalog/laboratornoe_oborudovanie/gematologicheskie_analizatory/gematologicheskii_analizator_urit_5160/?ysclid=mnws8zhq4w616897147 [Accessed 10.04.2026].

Received: April 14, 2026

For correspondence: Alena A. Popova – Researcher at the Genetic Engineering Laboratory, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation (70, Leningradskaya Str., Pesochny settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; E-mail: aa_popova@rrcrst.ru); ORCID: 0000-0001-8077-9832, RSCI Author ID: 1066082

Larisa A. Chipiga – Candidate of Technical 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, RSCI Author ID: 859729

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, РИНЦ ID 661060

Vladimir I. Evtushenko – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Genetic Engineering, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-9070-9481, RSCI Author ID: 81680

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, RSCI Author ID: 199418

Dmitriy N. Nikolaev – Candidate 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, RSCI Author ID: 201354

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, RSCI Author ID: 1175338

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, RSCI Author ID: 288560

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

Alexey D. Maistrenko – Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon at the Consultative and Diagnostic Center of the Regional Clinical Hospital, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0335-4712, RSCI Author ID: 711488

For citation: Popova A.A., Chipiga L.A., Maystrenko D.N., Evtushenko V.I., Stanzhevskiy A.A., Nikolaev D.N., Ponezha T.E., Vinogradova Yu.N., Ioffe E.B., Maistrenko A.D. Evaluation of the radioprotective efficacy of water-soluble sodium salt of n-acetylcysteine in experimental studies. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2026. Vol. 19, No. 2. P. 18–26. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2026-19-2-18-26