

Влияния ингибитора синтаз оксида азота T1023 на развитие лучевого пневмофиброза у крыс

А.С. Сабурова, М.В. Филимонова, В.В. Южаков, Л.И. Шевченко,
Н.Д. Яковлева, Л.Н. Бандурко, А.Е. Корецкая, Н.К. Фомина, В.О. Сабуров,
А.С. Филимонов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Целью работы являлось изучение способности ингибитора синтаз оксида азота T1023 к профилактике поздних лучевых повреждений. Методы работы включали гистопатологические и морфометрические исследования влияния радиозащитного действия соединения T1023 (75 мг/кг, однократно внутривенно за 30 мин до облучения) на развитие постлучевого пульмонита и пневмофиброза у крыс при торакальном воздействии γ -излучения в дозе 12,5 Гр. Результаты исследований показали, что радиозащитное действие соединения T1023 не оказывало существенного объективного влияния на раннем этапе (9 недель) развития радиационно-индуцированных повреждений легких. Но на этапе полного развития лучевой реакции легких (26 недель) превентивное радиозащитное действие T1023 сопровождалось объективно выраженным и статистически значимым ограничением патоморфологических проявлений постлучевого пульмонита, разрастания соединительной ткани и развития фиброзных изменений в паренхиме легких. На этом сроке действие T1023 отчетливо способствовало сохранению нормальной гистоструктуры легких, снижая на 40% содержание в паренхиме зон уплотнения. Показанная в работе способность ингибитора синтаз оксида азота T1023 существенно ограничивать развитие поздней лучевой реакции подтверждает перспективность дальнейшей разработки этого соединения в качестве средства профилактики осложнений лучевой терапии.

Ключевые слова: ингибиторы синтаз оксида азота, радиозащитное действие, поздние лучевые повреждения, лучевой пневмофиброз.

Введение

Несмотря на существенные успехи последних десятилетий в медицине и фармакологии, проблемы профилактики и лечения осложнений радиотерапии опухолей не утратили своего масштаба и актуальности. Так, только в России в настоящее время имеется более 3 миллионов онкологических больных, и около 60% из них получают лучевую терапию [1]. У 10–15% таких пациентов (а при некоторых локализациях – у 40%) развиваются осложнения, обусловленные лучевыми повреждениями нормальных тканей.

В ряду таких осложнений серьезную клиническую проблему представляют поздние лучевые повреждения, в основе которых лежат хронические иммуновоспалительные процессы, приводящие к развитию фиброза. Такие патологии имеют торпидное, во многом необратимое течение, слабо поддаются консервативному лечению и при полной выраженности могут приводить к недостаточности внутренних органов и смерти [2, 3].

Ранее в своих исследованиях мы показали, что ингибитор синтаз оксида азота (NOS) T1023 (1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевина гидробромид) является

гипоксическим радиопротектором, эффективным как в профилактике острой лучевой болезни (ФИД – 1,6–1,9) [4, 5], так и в профилактике наиболее распространенных осложнений радиотерапии – острых лучевых повреждений кожи (ФИД – 1,4–1,7) [6–8], которую T1023 при лечении солидных неоплазий реализует селективно – без ослабления противоопухолевой эффективности лучевой терапии.

Цель исследования – изучение способности ингибитора синтаз оксида азота T1023 к профилактике поздних лучевых повреждений.

Задачи исследования

Изучение влияния соединения T1023 на развитие постлучевого пневмофиброза у крыс.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Исследование выполнено на 30 самцах крыс Wistar в возрасте 2,5–3 мес с массой тела 190–230 г на начало эксперимента. Животные были получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и включались в опыт после 2 недель карантина в виварии

Сабурова Алина Сергеевна

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба

Адрес для переписки: 249036, Россия, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4;

E-mail: alinasamsonova.515@gmail.com

МРНЦ. Содержались крысы в клетках Т-3 при естественном освещении в помещении вивария в условиях с принудительной 10-кратной вентиляцией, при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 40–70%, на подстилке из простерилизованных древесных стружек, со свободным доступом к питьевой воде и брикетированному корму ПК-120-1 (Лабораторснаб, РФ). Все работы с животными выполнены на основе стандартных операционных процедур, принятых в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба (МРНЦ), которые соответствуют правилам Европейской конвенции ETS 123.

Изучаемое соединение. Субстанция Т1023 была разработана и стандартизирована в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ. Содержание 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин гидробромида в субстанции было не менее 95%, содержание сопутствующих и посторонних примесей – менее 1%. Применялось соединение Т1023 в виде 0,75% асептического раствора, который изготавливали непосредственно *ex tempore* на основе 0,9% раствора натрия хлорида (Дальхимфарм, РФ).

Схема эксперимента. Крысы методом рандомизации были распределены в три экспериментальные группы по 10 особей в каждой – группу биологического контроля и две опытных группы. Крысам группы биологического контроля было проведено однократное внутрибрюшинное введение растворителя – 0,9% асептического раствора натрия хлорида (Дальхимфарм, РФ) в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. В дальнейшем животные этой группы не получали каких-либо воздействий. Крысы опытных групп получали торакальное воздействие γ -излучения. При этом особям первой опытной группы за 30 мин до облучения вводили однократно внутрибрюшинно растворитель в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела, а особям второй опытной группы в эти же сроки вводили однократно внутрибрюшинно 0,75% раствор Т1023 в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. Исползованный объем раствора Т1023 обеспечивал оптимальную дозу этого соединения – 75 мг/кг, эффективную в профилактике ОЛБ и остроого лучевого ожога кожи [5, 8]. Однократное облучение γ -излучением ^{60}Co области грудной клетки крыс опытных групп проводили на установке «Рокус» (РФ) в дозе 12,5 Гр при мощности дозы 16,7 мГр/с с полем облучения 40×30 мм в вентродорсальном направлении.

Патоморфологические исследования животных экспериментальных групп были проведены через 9 и через 26 недель после начала опыта. На первом сроке было исследовано по 3 особи каждой группы, на втором сроке – по 7 особей. Крыс выводили из опыта путем внутрибрюшинного введения 5% раствора тиопентала натрия (0,7–1,0 мл на особь). После макроскопического описания у всех животных, подвергнутых вскрытию на станции вырезки для гистологических исследований (LEEC Ltd., Германия), выделяли легкие, взвешивали их на аналитических весах HR-150AG (A&D, Япония) и оценивали их относительную массу – *отношение (в %) массы органа к массе тела*.

Выделенные легкие фиксировали 24 ч в 10% забуференном формалине (Sigma, США). После стандартной гистологической проводки на гистопроцессоре Leica

TR1020 (Германия) ориентированные фрагменты тканей заключали в парафиновую среду Гистомикс (Биовитрум, РФ) на станции заливки HistoStar (Thermo FS, США). Гистологические срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином и по Ван Гизону, изучали под микроскопом Leica DM 1000 (Германия) с микрофото съемкой на цифровую камеру Leica ICC50 HD (Германия) при 4 уровнях увеличений.

Количественные оценки содержания зон уплотнения паренхимы легких с признаками фиброза выполнены с помощью системы анализа микроскопических изображений LAS (Leica, Германия), согласно основным принципам стереологии в морфометрии. Объемное содержание зон уплотнений определяли как отношение (в %) суммарной площади зон уплотнений на исследуемом срезе легких к общей площади среза легких на гистологическом препарате.

Статистическая обработка. По всем количественным показателям проведен расчет параметров вариационной статистики, и их величины приведены в виде $M \pm SD$. Оценку значимости межгрупповых различий показателей проводили путем дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с применением *q*-критерия Ньюмена – Кейлса. Различия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с помощью программного пакета BioStat 2007 (AnalystSoft, США).

Результаты и обсуждение

В течение всего срока наблюдения внешний вид животных всех экспериментальных групп оставался без особенностей. Шерстный покров и видимые слизистые оболочки без изменений. Пищевая активность и динамика массы тела в экспериментальных группах не различалась и соответствовала возрастным нормам. На поздних сроках наблюдения (2–6-й месяц) у крыс, получавших лучевое воздействие, отмечено снижение спонтанной двигательной и поведенческой активности, особенно выраженное в первой опытной группе (контроль облучения).

Хотя крысы группы биологического контроля в течение всего эксперимента выглядели здоровыми, активными, подвижными, результаты патоморфологических исследований этих животных на обоих сроках наблюдения показали, что гистоструктура их легких не в полной мере соответствовала вариантам возрастной нормы. У ряда особей этой группы (15–30%) в отдельных долях легких, наряду с зонами с нормальной гистоструктурой паренхимы имеющими свободные альвеолы с тонкими стенками аэрогематического барьера, были видны, чаще в субплевральной области, небольшие локальные уплотнения паренхимы (рис. 1А). В таких зонах отмечалось усиление кровенаполнения сосудов микроциркуляции, снижение площади респираторной поверхности, повышенное содержание фибробластов и небольшие группы альвеолярных макрофагов, выявлялись коллагеновые волокна (рис. 1Б). По данным морфометрического анализа, относительное содержание зон уплотнения легочной паренхимы у крыс биологического контроля составило $9,5 \pm 7,8\%$ (табл.).

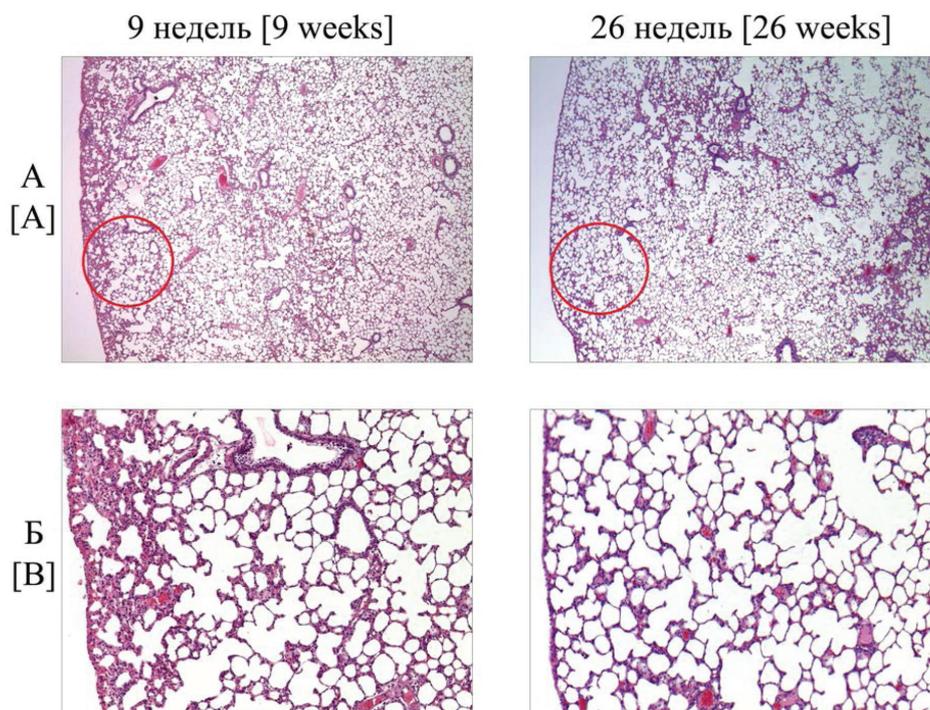


Рис. 1. Мелкоочаговые уплотнения паренхимы легких крыс группы биологического контроля. Окраска гематоксилином и эозином: А – обзор, ув. $\times 35$; Б – фрагменты А, ув. $\times 50$
[Fig. 1. Small focal compactations of rats lungs parenchyma in the biological control group. Staining with hematoxylin and eosin. A. View, $\times 35$. B. Fragments A, $\times 50$]

Морфометрические показатели в экспериментальных группах на этапах наблюдения
Таблица
Morphometric indicators in the experimental groups at the stages of observation
Table

Показатели [Indicators] (M \pm SD)	Биологический контроль [Biological control]	12,5 Гр [12,5 Gy]	T1023 + 12,5 Гр [T1023 + 12,5Gy]
	9 недель (n = 3) [9 weeks (n=3)]		
Относительная масса легких, % [Relative weight of the lungs, %]	0,55 \pm 0,03	0,71 \pm 0,12 *	0,62 \pm 0,09
	26 недель (n = 7) [26 weeks (n = 7)]		
Относительная масса легких, % [Relative weight of the lungs, %]	0,56 \pm 0,11	0,59 \pm 0,09	0,56 \pm 0,06
Содержание зон уплотнения в легких, % [Content of compaction zones in the lungs, %]	9,54 \pm 7,81	33,39 \pm 12,04 *	20,01 \pm 6,75 * #

Статистически значимое различие ($p < 0,05$) по критерию Ньюмена – Кейлса: * – с биологическим контролем; # – с группой контроля облучения [Notes. Statistically significant difference ($p < 0,05$) according to the Newman-Keuls method: * – with biological control group; # – with the irradiation control group].

В целом, выявленные в биологическом контроле патоморфологические изменения в легких свидетельствовали о наличии у ряда этих животных вялотекущего очагового интерстициального пульмонита неясной этиологии, протекающего в легкой форме с невыраженными клиническими проявлениями.

Использованная в работе экспериментальная модель воспроизводила основные закономерности развития поздней лучевой реакции легких. Выраженность влияния превентивного введения ингибитора NOS T1023 на этапах развития этой патологии существенно различалась.

9 недель

По данным микроскопических исследований, к этому сроку у крыс обеих опытных групп развивались проявления радиационно-индуцированных повреждений легких в виде многочисленных локальных очагов постлучевого пульмонита. В легких облученных крыс в этот срок исследования как в субплевральной области, так и в центральных частях паренхимы легких выявлялись очаги уплотнения легочной ткани (рис. 2А), сопровождающиеся снижением площади респираторного отдела и застойными явлениями в сосудах микроциркуляции в зонах уплотнения. Стенки аэрогематического барьера были утолщены за счет полнокровия сосудов и инфильтрации круглоклеточными элементами, альвеолярными и пенистыми макрофагами (рис. 2Б). К этому сроку у животных обеих опытных групп выявлялись и начальные признаки развития фиброзных изменений в паренхиме легких – появление клеток соединительной ткани и слабоокрашенных коллагеновых волокон (рис. 2В).

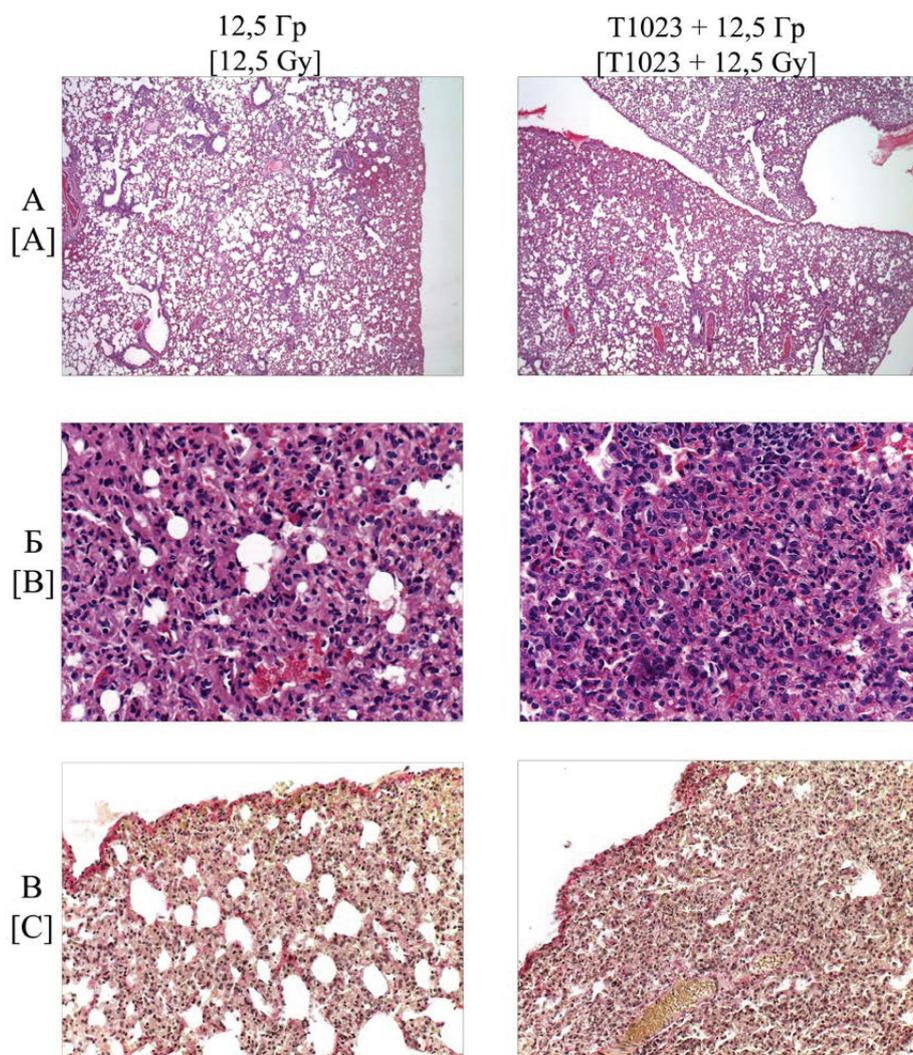


Рис. 2. Морфология паренхимы легких облученных крыс через 9 недель после лучевого воздействия: А – обзор, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 35$; Б – очаги разрастания соединительной ткани в паренхиме легких облученных крыс, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$; В – разрастание интерстициальной соединительной ткани в паренхиме облученных крыс, окраска по Ван Гизону, ув. $\times 100$. Коллагеновые волокна окрашены красным

[Fig. 2. Morphology of rats' lungs parenchyma in 9 weeks after irradiation. A. View, staining with hematoxylin and eosin, $\times 35$. B. Focals of proliferation of connective tissue in the lungs parenchyma of irradiated rats, staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$. C. The proliferation of interstitial connective tissue in the parenchyma of irradiated rats, Van Gieson staining, $\times 100$. Collagen fibers are stained red]

Сопоставление объективной патоморфологической картины в легких крыс первой и второй опытных групп свидетельствовало, что превентивное радиозащитное действие соединения Т1023 слабо влияло на ранний этап развития лучевой реакции легких. Отчетливым позитивным эффектом Т1023 в этот срок являлось только то, что ингибитор NOS предотвращал существенное (на 30%) возрастание относительной массы облученных легких (см. табл.), обусловленное пролиферативным характером постлучевого пульмонита.

26 недель

Через полгода после воздействия γ -излучения у всех крыс первой опытной группы в респираторном отделе легких отмечалось снижение содержания альвеол. В паренхиме выявлялись обширные очаги уплотнения или спадение целых долей в виде ателектазов (рис. 3А), и у значительной части животных (43%) выявлялась очаговая бронхопневмония. По данным морфометрии, содержание зон уплотненной легочной паренхимы у этих крыс резко, статистически значимо увеличилось относительно биологического контроля до $33,4 \pm 12,0\%$ (см. табл.).

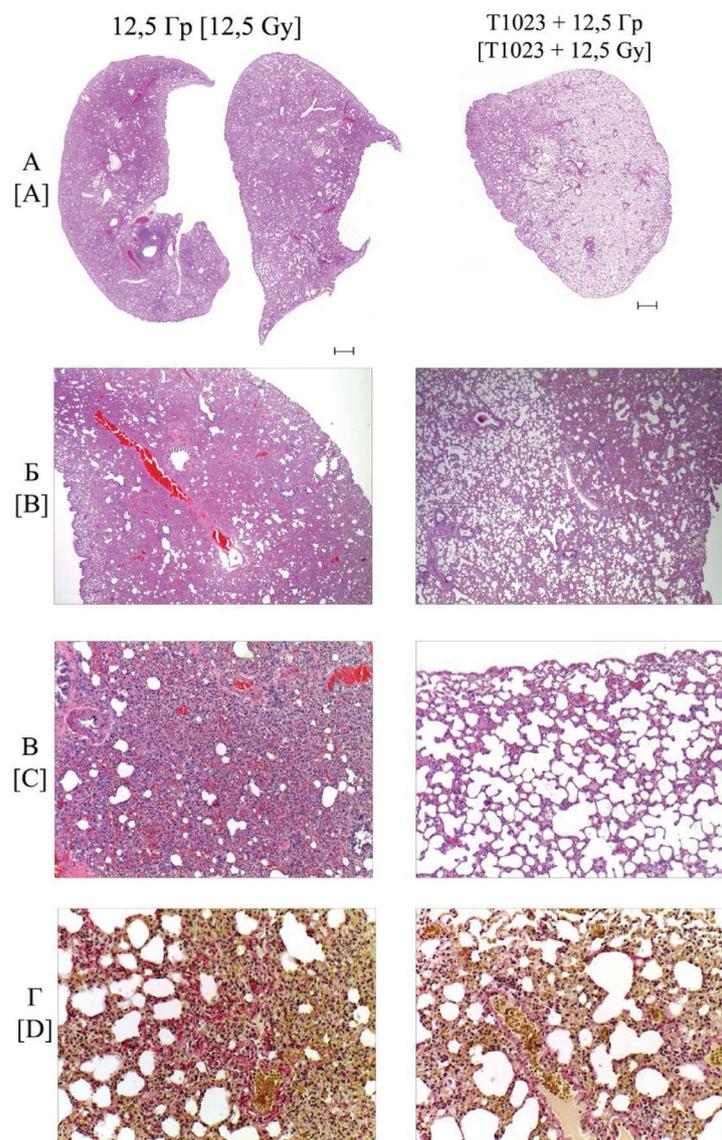


Рис. 3. Морфология паренхимы легких облученных крыс через 26 недель после лучевого воздействия: А – сканы органов, окраска гематоксилином и эозином; Б – зоны уплотнения паренхимы в легких облученных крыс, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 35$; В – слева очаг разрастания соединительной ткани в легких крысы первой опытной группы; справа – зона паренхимы легких крысы второй опытной группы с относительно нормальной гистоструктурой. Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$; Г – коллагеновые волокна в очагах уплотнения легочной паренхимы облученных крыс, окраска по Ван Гизону, ув. $\times 100$

[Fig. 3. Morphology of rats' lungs parenchyma in 26 weeks after irradiation. A. Scans of organs, staining with hematoxylin and eosin. B. Content of compaction zones in the parenchyma of irradiated rats, staining with hematoxylin and eosin, $\times 35$. C. On left – focal of proliferation of connective tissue in the rats' lungs in the first experimental group; on right – zone of the rats' lung parenchyma in the second experimental group with a relatively normal histostructure. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$. D. Collagen fibers in the foci of compaction of the pulmonary parenchyma of irradiated rats, Van Gieson staining, $\times 100$]

В зонах уплотнения наблюдалось уменьшение просвета респираторных альвеол, разрастание соединительной ткани и появление многочисленных альвеолярных макрофагов, полнокровие сосудов микроциркуляции (см. рис. 3Б, 3В). При окрашивании препаратов по Ван Гизону в зонах уплотнения, периваскулярных и перибронхиальных пространствах отмечалось выраженное разрастание интерстициальной соединительной ткани и коллагеновых волокон (см. рис. 3Г).

На этот срок исследований патоморфологические изменения в легких крыс, которым перед облучением был введен T1023, в целом, носил однонаправленный характер с первой опытной группой. Вместе с тем, у этих животных объективно и количественно регистрировалось снижение распространения и масштаба очагов постлучевого пульмонита, и выраженности фиброзных изменений паренхимы легких (см. рис. 3А). Содержание зон уплотненной легочной паренхимы у этих крыс было статисти-

чески значимо ниже (на 40%), чем в группе облученного контроля – 20,0 ± 6,8% (см. табл.), и очаговая бронхопневмония выявлялась существенно реже – лишь у 14%.

Как и у контрольных облученных животных первой опытной группы, в зонах уплотнений наблюдалось полное кровие сосудов микроциркуляторного русла и скопления пенистых макрофагов. Но обращали на себя внимание распространенные зоны варьирующей ширины, имевшие строение нормального спавшегося легкого, и зоны с относительно нормальной гистоструктурой (см. рис. 3Б, 3В). При окрашивании препаратов по Ван Гизону формирование фиброзных изменений визуально менее выражено, чем у особей первой опытной группы (см. рис. 3Г).

Сопоставление патоморфологической картины в легких крыс первой и второй опытных групп свидетельствовало, что на данном сроке исследования превентивное радиозащитное действие соединения T1023 объективно выражено, статистически значимо ограничивало развитие радиационно-индуцированного пульмонита и фиброза и способствовало сохранению нормальной гистоструктуры легких.

Заключение

Данные, полученные в этом исследовании, согласуются с результатами работ, в которых показана способность некоторых радиозащитных средств, в частности, амифостина, мелатонина и СОД-миметиков, снижающих альтерацию тканей в момент лучевого воздействия, ограничивать последующее развитие отдаленных лучевых повреждений, в том числе, поздней лучевой реакции легких [9–12].

Таким образом, результаты работы подтверждают безусловную перспективность дальнейшей разработки соединения T1023 в качестве средства профилактики осложнений лучевой терапии.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
- Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Современная лучевая патология человека: проблемы методологии исследования,

этиологии, патогенеза и классификации. Обнинск: ФГБУ МРНЦ МЗ РФ, 2012. 235 с.

- Satyamitra M.M., DiCarlo A.L., Taliaferro L. Understanding the pathophysiology and challenges of development of medical countermeasures for radiation-induced vascular/endothelial cell injuries: Report of a NIAID workshop, August 20, 2015 // Radiat. Res. 2016. Vol. 186, № 2. P. 99–111.
- Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Трофимова Т.П., и др. К вопросу о механизме радиозащитного действия ингибиторов NO-синтаз // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 5. С. 500–506.
- Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Макачук В.М., и др. Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: I. Показатели противолучевой активности и взаимодействия с другими радиопротекторами // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 3. С. 250–259.
- Филимонова М.В., Ульяненко С.Е., Шевченко Л.И., и др. Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: II. Способность к селективной защите нормальных тканей при лучевой терапии новообразований // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 3. С. 260–266.
- Филимонова М.В., Самсонова А.С., Корнеева Т.С., и др. Исследование способности нового ингибитора синтаз оксида азота INOS1 селективно защищать нормальные ткани на модели лучевой терапии карциномы Эрлиха // Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 2. С. 37–45.
- Филимонова М.В., Самсонова А.С., Корнеева Т.С., и др. Противолучевые эффекты ингибитора синтаз оксида азота T1023 в нормальных и малигнизированных тканях. Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 4. С. 155–169.
- Yazbeck V.Y., Villaruz L., Haley M., Socinski M.A. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung) // Cancer J. 2013. Vol. 19, No 3. P. 231–237.
- Gurses I., Ozeren M., Serin M., et al. Histopathological efficiency of amifostine in radiation-induced heart disease in rats // Bratisl. Lek. Listy. 2018. Vol. 119, No 1. P. 54–59.
- Farhood B., Aliasgharzadeh A., Amini P., et al. Mitigation of radiation-induced lung pneumonitis and fibrosis using metformin and melatonin: a histopathological study. Kaunas: Medicina. 2019. Vol. 55, No 8. P. E417. doi: 10.3390/medicina55080417.
- Shrishrimal S., Kosmacek E.A., Chatterjee A., et al. The SOD-mimic, MnTE-2-PyP, protects from chronic fibrosis and inflammation in irradiated normal pelvic tissues. Antioxidants (Basel). 2017. Vol. 6, No 4. P. E87. doi: 10.3390/antiox6040087.

Поступила: 14.01.2020 г.

Сабурова Алина Сергеевна – научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба. Адрес для переписки: 249036, Россия, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4;

E-mail: alinasamsonova.515@gmail.com

Филимонова Марина Владимировна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Южаков Вадим Васильевич – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Шевченко Людмила Ивановна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Яковлева Нина Дмитриевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Бандурко Любовь Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Корецкая Анастасия Евгеньевна – младший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Фомина Наталья Константиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Сабуров Вячеслав Олегович – инженер Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Филимонов Александр Сергеевич – научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

Для цитирования: Сабурова А.С., Филимонова М.В., Южаков В.В., Шевченко Л.И., Яковлева Н.Д., Бандурко Л.Н., Корецкая А.Е., Фомина Н.К., Сабуров В.О., Филимонов А.С. Влияния ингибитора синтаза оксида азота T1023 на развитие лучевого пневмофиброза у крыс // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 1. С. 60–67.

DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-60-67

The influence of nitric oxide synthases inhibitor T1023 on the development of radiation pneumofibrosis in rats

Alina S. Saburova, Marina V. Filimonova, Vadim V. Yuzhakov, Lyudmila I. Shevchenko, Nina D. Yakovleva, Lyubov N. Bandurko, Anastasiya E. Koretskaya, Natalya K. Fomina, Vyacheslav O. Saburov, Alexandr S. Filimonov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

The purpose of the work was to study the ability of the NOS inhibitor T1023 to prevent late radiation injuries. Methods: the effects of T1023 (75 mg / kg, once i.p. 30 minutes before the irradiation) on the development of post-radiation pulmonitis and pneumofibrosis in rats with thoracic exposure to g-radiation at a dose of 12.5 Gy were studied histopathologically and morphometrically. The results of the studies showed that there wasn't a significant objective effect of T1023 on the development of early radiation-induced lung injuries (9 weeks after irradiation). But it prevented late radiation induced lung injuries (26 weeks after irradiation) – there were a significant lesser pathomorphological manifestations of post-radiation pulmonitis, proliferation of connective tissue and the development of fibrotic changes in the lung parenchyma. At this stage, the action of T1023 clearly contributed to the preservation of the normal histostructure of the lungs, reducing by 40% the content of compaction zones in the parenchyma. The ability of the NOS inhibitor T1023 to significantly limit the development of lungs late radiation reaction confirms the promise of further development of this compound as a means for prevention radiation therapy complications.

Key words: NO synthase inhibitors, radioprotective effects, late radiation injuries, radiation pneumofibrosis.

References

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova VG. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. Herzen MORI.; 2017: 250 (in Russian).
2. Lushnikov EF, Abrosimov AY. Modern radiation pathology of a person: the problems of the methodology of research, etiology, pathogenesis and classification. Obninsk: MRCC; 2012 (in Russian).
3. Satyamitra MM, DiCarlo AL, Taliaferro L. Understanding the pathophysiology and challenges of development of medical countermeasures for radiation-induced vascular/endothelial cell injuries: Report of a NIAID workshop, August 20, 2015. *Radiat. Res.* 2016;186(2): 99-111.
4. Filimonova MV, Shevchenko LI, Trofimova TP, Makarchuk VM, Shevchuk AS, Lushnikova GA. On the mechanism of radioprotective effect of NO-synthase inhibitors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2014;54(5): 500-506 (in Russian).
5. Filimonova MV, Shevchenko LI, Makarchuk VM, Chesnakova EA, Izmesteva OS, Korneeva TS, et al. Radioprotective properties of NO-synthase inhibitor T1023: I. Indicators of radioprotective activity and interaction with other radioprotectors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2015;55(3): 250-259 (in Russian).
6. Filimonova MV, Ulyanenko SE, Shevchenko LI, Kuznetsova MN, Makarchuk VM, Chesnakova EA, et al. Radioprotective properties of NO-synthase inhibitor T1023: II. The ability for selective protection of normal tissue during radiotherapy of tumors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2015;55(3): 260-266 (in Russian).

Alina S. Saburova

A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Address for correspondence: Korolev street, 4, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia; E-mail: alinasamsonova.515@gmail.com

7. Filimonova MV, Samsonova AS, Korneeva TS, Shevchenko LI, Filimonov AS. Study of the ability of a new nitric oxide synthase inhibitor INOS1 to selectively protect the normal tissue in the Ehrlich carcinoma radiotherapy model. *Radiatsiya i risk = Radiation and risk*. 2018;27(2): 37-45 (in Russian).
8. Filimonova MV, Samsonova AS, Korneeva TS, Shevchenko LI, Saburov VO, Filimonov AS. The radioprotective effects of nitric oxide synthase inhibitor T1023 on normal and malignant tissues. *Radiatsiya i risk = Radiation and risk*. 2018;27(4): 155-169 (in Russian).
9. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinki MA. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung). *Cancer J*. 2013;19(3): 231-237.
10. Gurses I, Ozeren M, Serin M, Yucel N, Erkal HS. Histopathological efficiency of amifostine in radiation-induced heart disease in rats. *Bratisl. Lek. Listy*. 2018;119(1): 54-59.
11. Farhood B, Aliasgharzadeh A, Amini P, Rezaeyan A, Tavassoli A, Motevaseli E, et al. Mitigation of radiation-induced lung pneumonitis and fibrosis using metformin and melatonin: a histopathological study. *Kaunas: Medicina*. 2019;55(8): E417. doi: 10.3390/medicina55080417.
12. Shrishrimal S, Kosmacek EA, Chatterjee A, Tyson MJ, Oberley-Deegan RE. The SOD-mimic, MnTE-2-PyP, protects from chronic fibrosis and inflammation in irradiated normal pelvic tissues. *Antioxidants (Basel)*. 2017;6(4): E87. doi: 10.3390/antiox6040087.

Received: January 14, 2020

For correspondence: Alina S. Saburova – Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Center (Korolev street, 4, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia; E-mail: alinasamsonova.515@gmail.com)

Marina V. Filimonova – Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Vadim V. Yuzhakov – Candidate of Medicine Sciences, Head of Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Lyudmila I. Shevchenko – Candidate of Chemistry Sciences, Leading Research, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Nina D. Yakovleva – Candidate of Biological Sciences, Leading Research, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Lyubov N. Bandurko – Candidate of Medicine Sciences, Leading Research, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Anastasiya E. Koretskaya – Junior Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Natalya K. Fomina – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Vyacheslav O. Saburov – Engineer, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Alexandr S. Filimonov – Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

For citation: Saburova A.S., Filimonova M.V., Yuzhakov V.V., Shevchenko L.I., Yakovleva N.D., Bandurko L.N., Koretskaya A.E., Fomina N.K., Saburov V.O., Filimonov A.S. The influence of nitric oxide synthases inhibitor T1023 on the development of radiation pneumofibrosis in rats. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020. Vol. 13, No 1. P. 60-67. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-60-67