

В.А. Аникина¹, С.С. Сорокина¹, А.Е. Шемяков^{1,2}, Е.А. Замятина¹, Н.Р. Попова¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛОКАЛЬНОГО ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 30 ГР НА МЫШЕЙ ЛИНИЙ BALB/c И C57BL/6

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Московская область, Пушкино

² Филиал «Физико-технический центр» Физического института им. П.Н. Лебедева РАН, Московская область, Протвино

Контактное лицо: Нелли Рустамовна Попова, e-mail: nellipopovaran@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить влияние локального протонного излучения в дозе 30 Гр на мышей линий Balb/c и C57BL/6 по степени и динамике формирования лучевого ожога, изменению массы тела и количества элементов периферической крови.

Материал и методы: Эксперименты были проведены на недепигментированных самцах мышей возрастом 7–8 нед, двух линий: Balb/c и C57BL/6 ($n=15$). Локальное облучение кожи было проведено с дорсальной стороны животных сканирующим пучком протонов в расширенном пике Брэгга в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино) в дозе 30 Гр с энергией протонов 87,8 МэВ. Во время сеанса облучения животные подвергались внутривенной наркотизации с использованием комбинации препаратов «Золетил 100» (Virbac, Франция) и «Ксила» (Interchemie, Нидерланды) в подобранном нами ранее соотношении 1:3 (20–40 мг/кг). Фотофиксацию радиационно-индуцированных повреждений кожи проводили еженедельно в течение 70 сут. Осмотр животных с целью фиксации клинических проявлений радиационного дерматита (лучевого ожога), согласно международной классификации RTOG проводили ежедневно в течение 21 сут с момента облучения. Оценку динамики веса мышей проводили за 1 сут до облучения, далее – еженедельно (70 сут). Забор крови проводили из хвостовой вены путем отрезания кончика хвоста, после чего проводили анализ крови на гематологическом анализаторе DH36 Vet (Dymind, China) за 1 сут до облучения, через 1 и 3 сут после облучения, и далее – еженедельно (70 сут). Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты: В данном исследовании по оценке влияния однократного локального воздействия протонного излучения в дозе 30 Гр при анализе степени и динамики формирования ожогов было показано, что у линии мышей Balb/c частота проявления и степень формирования радиационного дерматита выше, чем у C57BL/6. Анализ массы тела мышей после лучевого воздействия выявил отсутствие достоверного снижения у обеих линий мышей. Сравнительный анализ количества тромбоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина у обеих линий мышей не выявил изменений, при этом отмечается тенденция к снижению количества лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов в группе облучённых мышей Balb/c относительно контроля, в то время как в группе облучённых мышей линии C57BL/6 количество лимфоцитов выше, чем в контрольной группе.

Заключение: Было показано, что мыши линии Balb/c обладают более высокой радиочувствительностью в отличие от мышей линии C57BL в ответ на однократное локальное протонное излучение в дозе 30 Гр.

Ключевые слова: протонное излучение, радиационный дерматит, лучевой ожог, гематологический анализ, мыши линий BALB/c и C57BL/6

Для цитирования: Аникина В.А., Сорокина С.С., Шемяков А.Е., Замятина Е.А., Попова Н.Р. Сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30 гр на мышей линий BALB/c и C57BL/6 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 20–27. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-20-27

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-20-27

V.A. Anikina¹, S.S. Sorokina¹, A.E. Shemyakov^{1,2}, E.A. Zamyatina¹, N.R. Popova¹

Comparative Assessment of the Effect of Local Proton Radiation with a Dose of 30 Gy in BALB/c and C57BL/6 Mice

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Moscow Region, Pushchino, Russia

² Branch “Physio-Technical Center” of the P.N. Lebedev Physical Institute, Moscow Region, Protvino, Russia

Contact person: N.R. Popova, e-mail: nellipopovaran@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of local proton irradiation at a dose of 30 Gy on Balb/c and C57BL/6 mice in terms of the degree and dynamics of radiation-induced skin damage formation, changes in body weight and peripheral blood elements count.

Material and methods: Experiments were performed on non-depilated male mice aged 7–8 weeks from two strains: Balb/c and C57BL/6 ($n=15$). Local irradiation of the skin was carried out on the dorsal side of the animals using a scanning proton beam at an extended Bragg peak in the proton therapy complex «Prometheus» of the LPI Physico-technical Centre (Protvino) at a dose of 30 Gy with a proton energy of 87.8 MeV. During the irradiation session, animals were subjected to intraperitoneal anesthesia using a combination of Zoletil 100 (Virbac, France) and Xyla (Interchemie, Netherlands) in a previously determined ratio 1:3 (20–40 mg/kg). Photographic documentation of radiation-induced skin damage was performed weekly for 70 days. Animals were examined daily for clinical manifestations of radiation-induced skin damage formation according to the RTOG international scale for 21 days following irradiation. The body weight dynamics of mice were evaluated one day before irradiation and then weekly for 70 days. Blood samples were collected from the tail vein by cutting the tip of the tail and analyzed using a DH36 Vet hematology analyzer (Dymind, China) one day before irradiation, one day and three days after irradiation, and weekly thereafter for 70 days. Experimental data were presented as mean \pm standard deviation ($M \pm SD$).

Results: In this study, the impact of a single local exposure to proton radiation at a dose of 30 Gy on the degree and dynamics of radiation-induced skin damage formation was evaluated. It was demonstrated that Balb/c mice exhibited a higher frequency and degree of radiation-induced skin damage formation compared to the C57BL/6 mice. Analysis of body weight in mice after radiation exposure revealed no significant decrease in either mouse strain. A comparative analysis of the number of platelets, erythrocytes and hemoglobin concentration in both mouse strains did not reveal any changes, while a tendency towards a decrease in the number of leukocytes, lymphocytes, and granulocytes was observed in the irradiated Balb/c mice group compared to the control group. Conversely, in irradiated C57BL/6 mice, the number of lymphocytes was higher compared to control animals.

Conclusion: In this study, Balb/c mice exhibited higher radiosensitivity compared to C57BL mice in response to a single local proton irradiation at a dose of 30 Gy.

Keywords: proton radiation, radiation dermatitis, radiation burn, hematological analysis, BALB/c and C57BL/6 mice

For citation: Anikina VA, Sorokina SS, Shemyakov AE, Zamyatina EA, Popova NR. Comparative Assessment of the Effect of Local Proton Radiation with a Dose of 30 Gy in BALB/c and C57BL/6 Mice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):20–27. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-20-27

Введение

Лучевая терапия на протяжении вот уже более 100 лет остаётся одним из наиболее эффективных методов лечения рака, при этом последние 10 лет большое внимание уделяется протонному излучению, имеющему ряд существенных преимуществ перед стандартной фотонной лучевой терапией. Главным образом речь идёт о наличии у протонов уникального пика Брэгга, позволяющего доставить максимальную дозу излучения в зону мишени (опухоль) без превышения лучевой нагрузки на здоровые близлежащие ткани, что крайне важно при расположении таргетной области вплотную к критическим структурам. Несмотря на большие успехи в лечении сложных и глубоко залегающих опухолей, в частности у детей, существует большая вероятность развития такого осложнения, как лучевой ожог (радиационный дерматит – РД). Это явление давно описано для пациентов, проходящих курс стандартной лучевой терапии, когда вероятность возникновения РД составляет по клиническим оценкам 85–95 %. Для пациентов, проходящих курс протонной терапии, такие данные еще не накоплены, что затрудняет оценку, прогноз, профилактику и эффективное лечение РД, оставаясь нерешённой медико-социальной проблемой. Для обеспечения понимания процессов, участвующих в патогенезе РД, существует необходимость получения экспериментальной модели протон-индуцированного РД *in vivo*. Ранее нами была впервые получена модель протон-индуцированного лучевого ожога на нелинейных аутбредных мышах SHK [1]. Чтобы полностью использовать возможности представленной модели на животных, актуальным является сравнительная оценка влияния локального протонного излучения на других линиях мышей, широко применяемых в радиобиологии – Balb/c и C57BL/6.

Материал и методы

Эксперименты проведены на недепилированных самцах мышей двух линий: Balb/c ($n=15$) и C57BL/6 ($n=15$), с массой 23–25 г, возрастом 7–8 нед. Мышей содержали в поликарбонатных клетках с подстилом из опилок по 5 особей в виварии ИТЭБ РАН (г. Пущино) при температуре 22 ± 2 °С. Режим освещённости – 12 ч / 12 ч. Животные имели свободный доступ к воде и полнорационному экструдированному корму для лабораторных животных (ООО «Провими», Россия). В экспериментах следовали этическим нормам по работе с лабораторными животными по протоколу, утвержденному Комиссией по биоэтике и биологической безопасности ИТЭБ РАН (№ 30/2022 от 5 марта 2022 г.). Все исследования с участием животных в ИТЭБ РАН осуществляются согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

В качестве наркоза во время облучения использовали комбинацию препаратов «Золетил 100» (Virbac, Франция) и «Ксила» (Interchemie, Нидерланды) в соотношении 1:3 внутривенно 40 мг/кг для Balb/c и 20–25 мг/кг для мышей линии C57BL/6, поскольку последние оказались крайне чувствительными к данным препаратам.

Облучение животных проводили в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино). Ранее нами были отработаны условия получения лучевого ожога на мышах SHK при локальном облучении спины протонами в дозе 30 Гр [1]. Экспериментальная доза протонов с энергией 87,8 МэВ составила 30 Гр с размером поля облучения 10×10 мм по 90 % уровню дозы. На рис. 1 схематически представлено позиционирование животного во время сеанса облучения.

Осмотр животных проводили ежедневно в течение 21 сут с момента облучения с целью фиксации динамики и проявления лучевого ожога (радиационного дерматита). Радиационно-индуцированный дерматит оценивали в соответствии с классификацией Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [2]. Фотофиксацию животных проводили с дорсальной стороны 1 раз в 7 сут с использованием зеркальной камеры Nikon D3400 (Япония). Каталогизацию, просмотр и обработку фотографий прово-

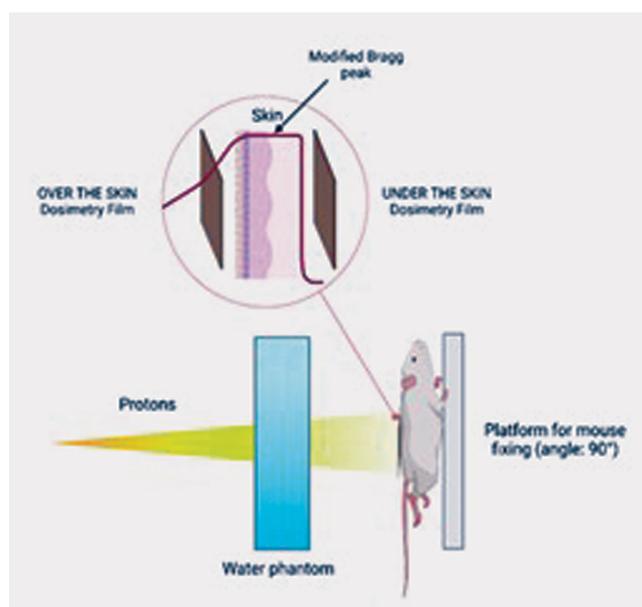


Рис. 1. Схема позиционирования животного во время сеанса облучения в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино)

Fig. 1. Scheme of animal positioning during the irradiation session in the proton therapy complex Prometheus of the LPI Physico-Technical Centre (Protvino)

дили с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health (NIH), USA).

Оценку динамики массы тела мышей проводили за 1 сут до облучения, далее – еженедельно в течение 70 сут. Измерение массы животных проводили на технических лабораторных весах (OHAUS Pioneer PX3202, Китай).

Забор крови проводили из хвостовой вены путем отрезания кончика хвоста в следующие сроки: за 1 сут до облучения, через 1 и 3 сут после облучения, и далее – еженедельно. Анализ проводили на гематологическом анализаторе DH36 Vet (Dymind, China) для определения количества лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина.

Общая схема проведения эксперимента по времени представлена на рис. 2.

Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистическую значимость отличий значений в экспериментальных группах определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как уже отмечалось, в клинической практике для оценки острого и хронического РД чаще всего применяется классификация RTOG, согласно которой реакции различной интенсивности оцениваются в диапазоне от I до IV степени. При I степени наблюдается эритема умеренной интенсивности, алоpecia и сухое шелушение. При II степени обычно отмечается бледная или яркая эритема, сопровождающаяся умеренным отёком. При III степени эритема сопровождается отёком и влажным шелушением. IV степень характеризуется изъязвлением, кровотечением и некрозом. При 0-й степени кожных реакций не наблюдается, а V степень – это смерть от РД [3].

Нами была проведена сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30 Гр



Рис. 2. Временная шкала проведения эксперимента
Fig. 2. Timeline of the experiment

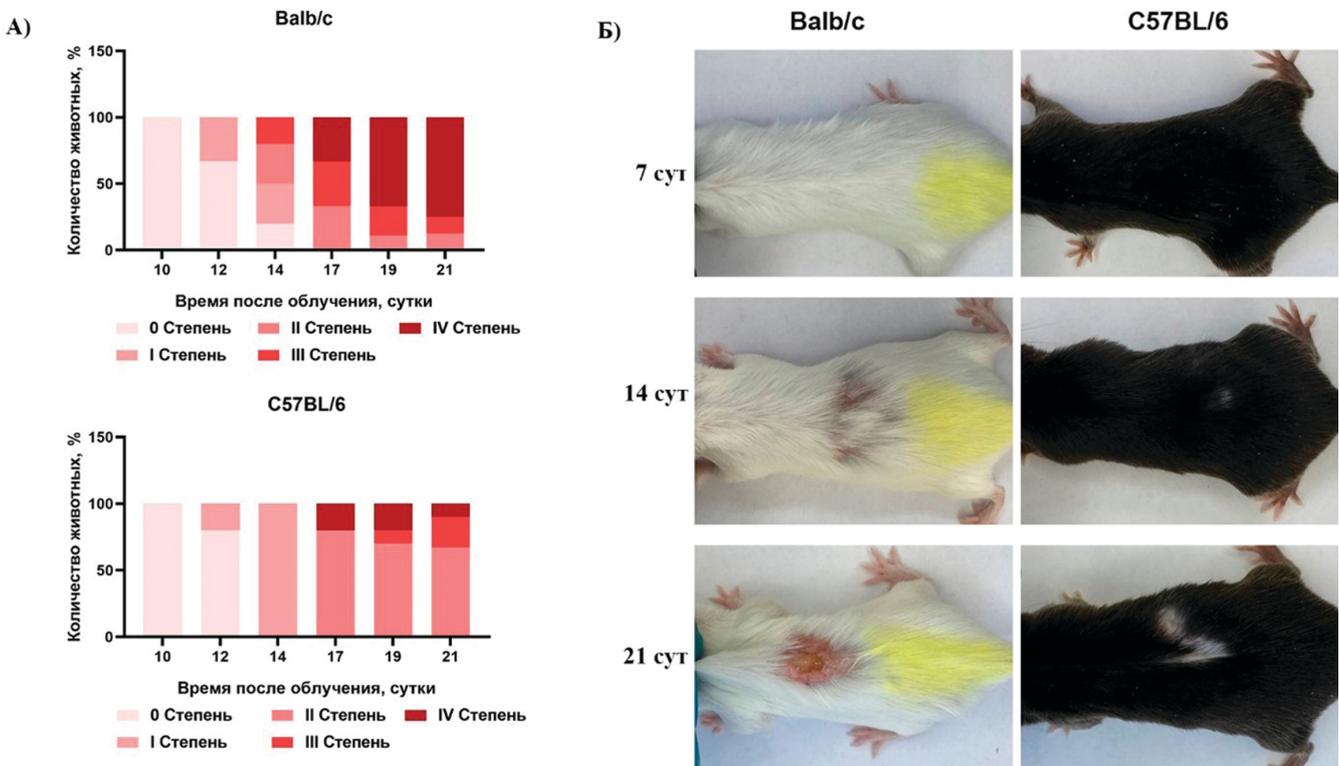


Рис. 3. Оценка степени тяжести радиационного дерматита (РД), вызванного протонным излучением в дозе 30 Гр, у мышей линий Balb/c и C57BL/6. А) Зависящее от времени изменение степени тяжести РД в %. Б) Репрезентативные фотографии дорсальной стороны тела мыши, отражающие развитие РД

Fig. 3. Assessment of the severity of radiation dermatitis (RD) induced by proton irradiation at a dose of 30 Gy in Balb/c and C57BL/6 mice. A) Time-dependent changes in the severity of RD in %. B) Representative photographs of the dorsal side of the mouse body reflecting the development of RD

на мышей линий Balb/c и C57BL/6 по степени и динамике формирования лучевого ожога в течение 70 сут (рис. 3–4). Из рис. 3 можно видеть, что в течение первых 11-ти сут во всех экспериментальных группах мышей не наблюдаются внешние проявления РД, что соответствует характерному латентному периоду [4]. Начиная с 12-х сут, в обеих облучённых группах мышей отмечаются видимые изменения кожи, соответствующие I степени РД, которые проявляются в виде алопеции и умеренной эритемы. При этом частота проявления РД у разных линий мышей отличалась: у мышей линии Balb/c она выявлялась у 33 % мышей и 20 % мышей C57BL/6. К 14-ым сут у 100 % мышей C57BL/6 были отмечены радиационно-индуцированные повреждения кожи, соответствующие I степени РД, тогда как у мышей Balb/c повреждения кожи варьировали от I до III степени. Начиная с 17-х сут у 33 % и 20 % мышей линий Balb/c и C57BL/6, соответственно, отмечалась IV степень РД, проявляющаяся в виде изъязвлений. К 21-ым сут у 75 % мышей Balb/c отмечали IV степень РД, тогда как у мышей C57BL/6 IV степень РД была отмечена только у 10 %, а у 67 % животных наблюдалась II степень. С 21-х сут после облучения оценка радиационно-индуцированных повреждений кожи проводилась только с помощью фотофиксации и оценки состояния кожи, поскольку начиная с 21-х сут оценка развития РД затруднительна из-за протекающих процессов репарации. При дальнейшем наблюдении за животными установлено, что к 70-ым сут у мышей C57BL/6 произошло заживление радиационно-индуцированного повреждения кожи и восстановление волосяного покрова (рис. 4). Однако у мышей C57BL/6 восстановившийся волосяной покров был обесцвечен, что вероятнее всего связано с радиационной гибелью меланоцитов. У мышей линии Balb/c к 70-ым сут волосяной покров на месте облучения не был восстановлен, а на коже была отмечена ярко-красная эритема, шелушение и язвы. Таким образом, было показано, что у линии мышей Balb/c частота проявления и степень формирования РД выше, чем у линии мышей C57BL/6.

В работе [5] было показано, что при облучении мышей Balb/c в дозе 36 Гр в течение 3 сут подряд (12 Гр/сут) с использованием источника рентгеновского излучения пик повреждения кожи наблюдали через 7–10 сут после облучения, а в работе [6] на той же линии мышей и при такой же схеме облучения продолжительность латентного периода составила 7 сут, а пик развития РД пришёлся на 15-ые сут. В работе [7] при облучении мышей C57BL/6 электронами высоких энергий в дозах 20 Гр или более РД развивался через 8–12 сут после облучения и переходил в тяжёлую III–IV степень через 3 нед, в то время как у мышей, получивших 15 Гр, развивался только РД лёгкой степени. Локальное облучение рентгеновскими лучами кожи боков мышей C57BL/6 в дозе 45 Гр приводило к серьёзным повреждениям кожи, проявляющимися в виде струпуев и влажного шелушения, поэтому авторы впоследствии снизили дозу облучения до 30 Гр [8]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с литературными данными, когда при локальном воздействии ионизирующего излучения (ИИ) в дозах от 20 до 45 Гр продолжительность латентного периода составляла 7–14 сут с момента облучения, при этом степень тяжести РД напрямую коррелировала с поглощенной дозой и линией мышей вне зависимости от источника ИИ.

В своей работе мы исследовали ряд параметров, каждый из которых может характеризовать ответ отдельной системы организма на воздействие локального протонного излучения. Одним из комплексных параметров,

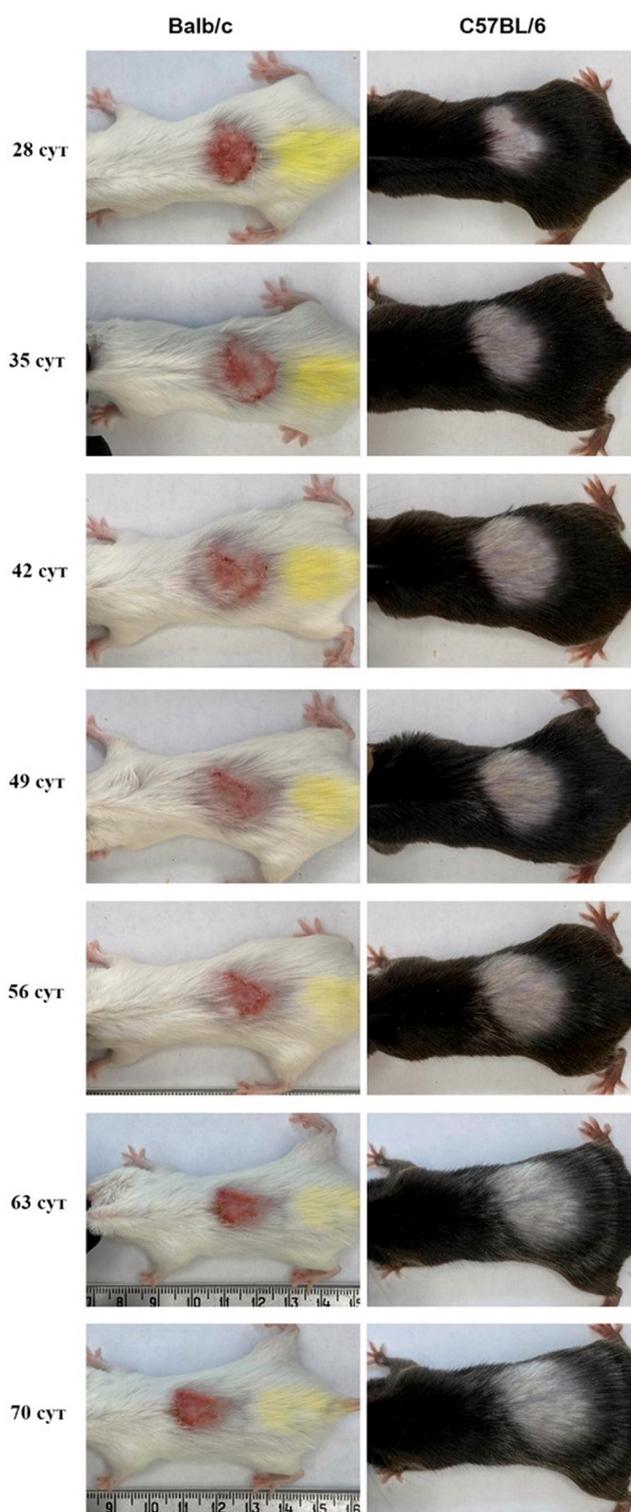


Рис. 4. Динамика самопроизвольного заживления радиационно-индуцированного повреждения кожи у мышей линий Balb/c и C57BL/6
Fig. 4. Dynamics of spontaneous healing of radiation-induced skin damage in Balb/c and C57BL/6 mice

который объективно характеризовал состояние организма в целом, было изменение массы тела мышей. Из литературы известно, что острое тотальное облучение в высоких дозах приводит к стойкому снижению массы тела вследствие как лучевой болезни, так и при наличии стресса от проводимых процедур (обездвиживание, наркотизация и др.) [9]. На рис. 5 представлено изменение массы тела мышей линии Balb/c и C57BL/6 после однократного локального воздействия протонного излу-

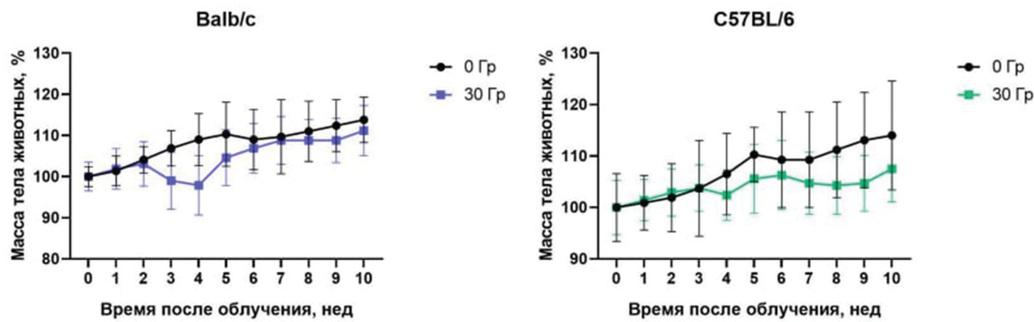


Рис. 5. Изменение массы тела мышей линий Balb/c ($n = 15$) и C57BL/6 ($n = 15$) (% $M \pm SD$) при моделировании РД, индуцированного однократным локальным протонным излучением в дозе 30 Гр

Fig. 5. Changes in body weight of Balb/c ($n = 15$) and C57BL/6 ($n = 15$) mice (% $M \pm SD$) during modeling of RD induced by a single local proton irradiation at a dose of 30 Gy

чения в дозе 30 Гр по сравнению с контрольной группой животных. В данном исследовании не зарегистрировано снижения массы тела после облучения по сравнению с контрольными животными. Во всех группах отмечался прирост массы тела в течение всего эксперимента (70 сут).

В проведенных нами ранее исследованиях было показано, что при локальном действии протонного излучения в дозе 30 Гр на аутбредных нелинейных мышей SHK к 2–3 нед после облучения наблюдалось достоверное снижение массы тела животных в экспериментальной группе мышей SHK на 12 % относительно группы необлученного контроля [1]. В представленном исследовании через 2–3 нед отмечается тенденция по временному снижению массы тела у всех облученных мышей, что может быть связано с разгаром деструктивной фазы РД. Начиная с 4 нед, отмечался прирост массы тела во всех экспериментальных группах, что может свидетельствовать об отсутствии хронического стресса, преобладании репарационных процессов в развитии РД и улучшении общего самочувствия животных.

В исследованиях [10, 11] отмечается, что изменение массы тела зависит от ряда переменных, таких как доза ионизирующего излучения, линий мышей/крыс и время оценки после воздействия. В работах [12, 13] авторами также не обнаружено влияния тотального плотно-ионизирующего излучения частицами ^{56}Fe на массу тела мышей C57BL/6 через 3, 40 и 112 сут после воздействия. Так, в работах [14, 15] на крысиной модели отмечалось снижение массы тела относительно контрольной группы в течение 9 мес после воздействия ^{56}Fe в дозе 1–4 Гр. При облучении брюшной области у крыс протонами в дозах 7,2, 8,5, 9,2 и 11,2 и рентгеновским излучением в дозах 5,6, 6,3, 7,3 и 8,6 Гр также не было отмечено изменение массы животных [16].

Влияние ИИ на систему крови изучено рядом авторов и известно, что в первую очередь происходят изменения количественного состава крови. Сравнительный анализ влияния однократного локального протонного излучения в дозе 30 Гр на количество форменных элементов крови: лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (Lym), гранулоцитов (Gran), тромбоцитов (PLT), эритроцитов (RBC) и концентрации гемоглобина (HGB) у мышей линий Balb/c и C57BL/6 представлен на рис. 6.

Показано, что в группе облученных мышей линии Balb/c наблюдается снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов относительно необлученного контроля в общем временном диапазоне (3, 28, 63–70 сут), к 70-м сут на 45, 46 и 52 % для лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов соответственно.

В группе облученных мышей линии C57BL/6 показано отсутствие значимых отличий в количестве лейкоцитов, за исключением 14 и 21 сут, тогда как количество лимфоцитов выше контрольных значений на тех же сроках наблюдения. Что касается гранулоцитов, то их уменьшение было отмечено на 7 и 42 сут, как и у мышей линии Balb/c на 28 сут. Однако к 70-ым сут количество лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов в группе облученных мышей C57BL/6 не отличалось от таковых в группе необлученных. Анализ количества тромбоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина в группах облученных мышей обеих линий также не выявил отличий от контрольных групп.

Полученные данные согласуются с данными о высокой радиочувствительности Balb/c к ряду физических факторов, главным образом к действию ИИ, что связывают, в частности, с высокой чувствительностью системы гематопоза и клеток костного мозга [17, 18]. В свою очередь, C57BL/6 имеют более активный эритропоэз в физиологических условиях и более эффективную репарацию радиационно-индуцированных разрывов ДНК [19].

Ранее нами было показано [1], что в группе облученных мышей SHK не наблюдалось достоверных изменений в количестве форменных элементов крови и отмечался значительный внутригрупповой разброс значений по всем исследуемым показателям, что может быть связано с использованием в качестве объекта исследования аутбредных нелинейных мышей SHK.

Работы по исследованию влияния тотального фотонного и протонного излучения на количество клеток крови мышей крайне противоречивы, что связано с разницей в типе источника ионизирующего излучения и величине дозы, линиях мышей и сроках наблюдения. Так, в работах [20, 21] было показано дозозависимое снижение количества как лейкоцитов, так и лимфоцитов у мышей линии C57BL/6J через 24 ч, на 4-ые и 30-ые сут после воздействия, при этом количество тромбоцитов и эритроцитов не изменялось. В отличие от этого, в работе [22] было показано значительное снижение количества всех типов клеток крови мышей ICR, при этом авторы отмечают, что после 21-ых сут наблюдается восстановление всех компонентов крови. Интересно, что при облучении мышей ускоренными частицами ^{56}Fe количество лейкоцитов не изменялось, а количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит были повышены только на 40-ые сут после облучения.

Заключение

Таким образом, была проведена сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30

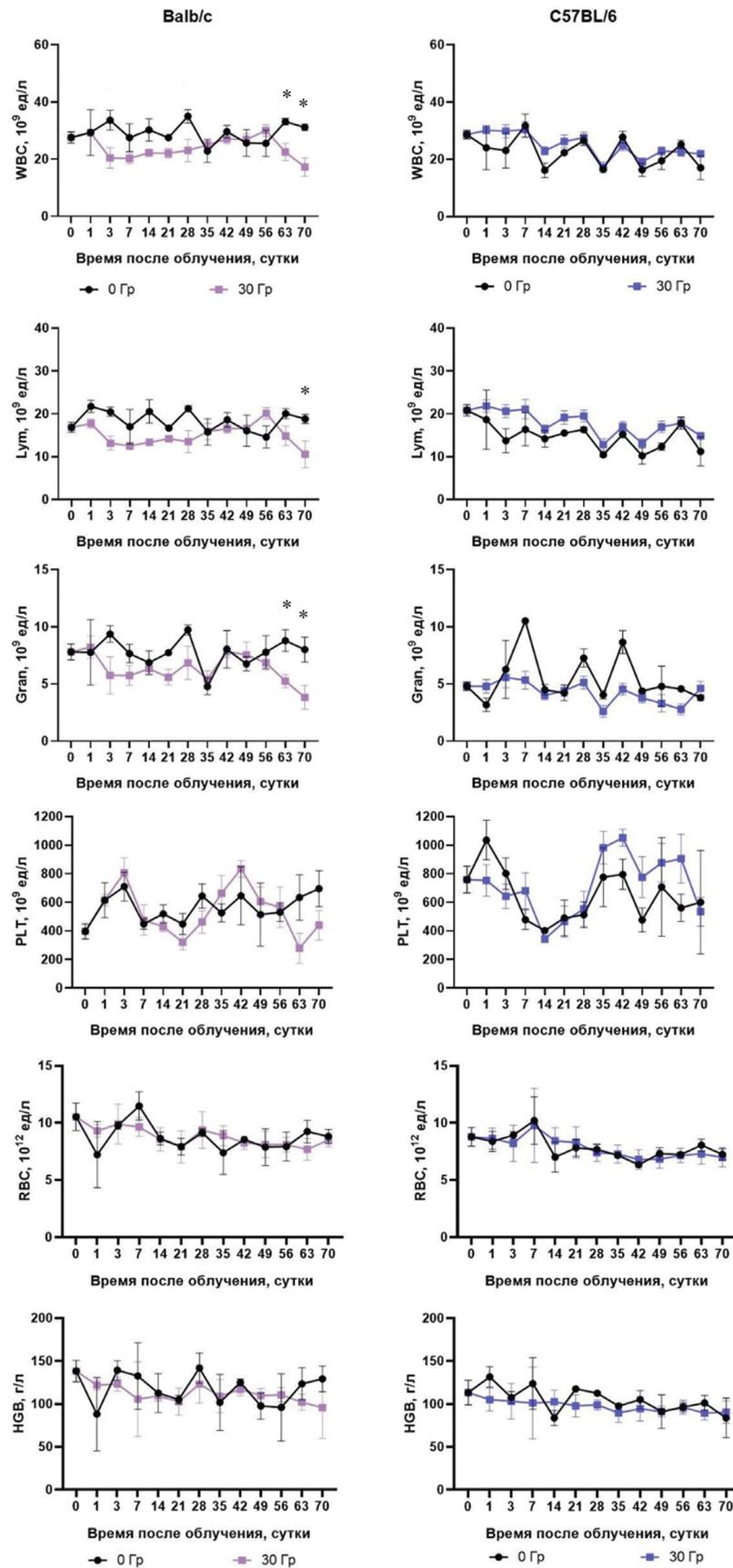


Рис. 6. Количество лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови мышей линий Balb/c и C57BL/6, подверженных однократному локальному действию протонного излучения в дозе 30 Гр, по сравнению с контролем. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение и проанализированы с использованием *t*-критерия Стьюдента (* $p < 0,05$)

Fig. 6. The number of leukocytes, lymphocytes, granulocytes, erythrocytes and hemoglobin concentration in the blood of the Balb/c and C57BL/6 mice subjected to a single local proton irradiation at a dose of 30 Gy, compared with the control. Data are shown as $M \pm SD$ and were analyzed using a Student's *t*-test (* $p < 0.05$)

Гр на мышах линий Balb/c и C57BL/6 по степени и динамике формирования лучевого ожога, изменению массы тела и количества форменных элементов крови. Показано, что у линии мышей Balb/c частота проявления и степень формирования РД выше, чем у линии мышей C57BL/6. Мыши линии C57BL/6 реагируют на облучение намного позже, чем мыши Balb/c. В данном исследовании в группе облучённых мышей линии Balb/c наблюдается снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов относительно необлучённого контроля, в отличие от линии C57BL/6, что в может быть связано с более эффективной репарацией радиационно-индуцированных разрывов ДНК у мышей линии C57BL/6 [19]. Полученные данные согласуются с данными о высокой радиочувствительности Balb/c к ряду физических факторов, главным образом к действию ИИ, что связывают, в частности, с высокой чувствительностью системы гематопоэза и клеток костного мозга [17, 18]. Кроме того,

для C57BL/6 характерен пониженный уровень тревожности, тогда как Balb/c показывают более выраженный эмоциональный стресс, что может также вносить вклад в полученные результаты.

В исследованиях с локальным воздействием излучения при моделировании лучевого ожога, выбирая тест-объект среди лабораторных мышей, следует принимать во внимание не только уровень радиационно-индуцированных изменений (радиочувствительности) выбранной линии животных, но и их фенотипические характеристики, в том числе поведенческие особенности, уровень стрессоустойчивости и окрас шерсти / кожных покровов. Так, в случае визуальной оценки степени протон-индуцированных повреждений кожи при РД, мыши линии Balb/c оказываются более предпочтительной моделью из-за светлой окраски шерсти и кожных покровов, тогда как на мышах линии C57BL/6, имеющих темный окрас, сложно визуально определить степень повреждений с I стадией РД.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Anikina V.A., Sorokina S.S., Shemyakov A.E., Taskaeva Iu.S., Zamyatina E.A., Teplova P.O., Popova N.R. First Experimental Model of Proton Beam-Induced Radiation Dermatitis in vivo // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. No. 24(22), P. 16373.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. V.31, No. 5. P. 1341–1346.
- Venkatakrishnan P., Kumar G., Sampadarao B. Study of the Various Cutaneous Adverse Reactions to Radiotherapy // *International Journal of Research in Dermatology.* 2021. No. 7. P. 250.
- Гребенюк А.Н., Легеца В.И., Заргарова Н.И., Владимиров О.О. и др. Патент РФ №RU2534802C1.2013.
- Park J.-H., Byun H.J., Kim H.J., Oh S.J., Choi C., Noh J.M., Oh D., Lee J.-H., Lee D.-Y. Effect of Photobiomodulation Therapy On Radiodermatitis In A Mouse Model: An Experimental Animal Study // *Lasers Med. Sci.* 2021. V.36, No. 4. P. 843–853.
- Yang K., Kim S.-Y., Park J.-H., Ahn W.-G., Jung S.H., Oh D., Park H.C., Choi C. Topical Application of Phlorotannins from Brown Seaweed Mitigates Radiation Dermatitis in a Mouse Model // *Mar Drugs.* 2020. V.18, No. 8. P. 377.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 Generated Subsequent to Radiation-Induced Tissue Injury Contributes to the Pathogenesis of Radiodermatitis // *Radiat. Res.* 2012. V.178, No. 3. P. 166–172.
- Flanders K.C., Major C.D., Arabshahi A., Aburime E.E., Okada M.H., Fujii M., Blalock T.D., Schultz G.S., Sowers A., Anzano M.A., Mitchell J.B., Russo A., Roberts A.B. Interference with Transforming Growth Factor- β / Smad3 Signaling Results in Accelerated Healing of Wounds in Previously Irradiated Skin // *Am. J. Pathol.* 2003. V.163, No. 6. P. 2247–2257.
- Koch A., Gulani J., King G., Hieber K., Chappell M., Ossetrova N. Establishment of Early Endpoints in Mouse Total-Body Irradiation Model // *PLoS ONE.* 2016. V.11, No. 8. P. e0161079.
- Gridley D.S., Peca M.J. Changes in the Distribution and Function of Leukocytes after Whole-Body Iron Ion Irradiation // *J. Radiat. Res.* 2016. V.57, No. 5. P. 477–491.
- Kang Y.-M., Shin S.-C., Jin Y.-W., Kim H.-S. Changes in Body and Organ Weights, Hematological Parameters, and Frequency of Micronuclei in the Peripheral Blood Erythrocytes of ICR Mice Exposed to Low-Dose-Rate γ -Radiation // *Journal of Radiation Protection.* 2009. V.34, No. 3. P. 102–106.
- Peca M.J., Dutta-Roy R., Smith A.L., Jones T.A., Nelson G.A., Gridley D.S. Acute effects of iron-particle radiation on immunity. Part I: Population Distributions // *Radiat. Res.* 2006. V.165, No. 1. P. 68–77.
- Gridley D.S., Peca M.J., Nelson G.A. Total-Body Irradiation with High-LET Particles: Acute and Chronic Effects on the Immune System // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* 2002. V.282, No. 3. P. R677–R688.
- Peca M.J., Gridley D.S. The Impact of Mouse Strain on Iron Ion Radio-Immune Response of Leukocyte Populations // *Int. J. Radiat. Biol.* 2010. V.86, No. 5. P. 409–419.
- Gridley D.S., Obenaus A., Bateman T.A., Peca M.J. Long-Term Changes in Rat Hematopoietic and Other Physiological Systems after High-Energy Iron Ion Irradiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 2008. V.84, No. 7. P. 549–559.
- Stenson S. Weight Change and Mortality of Rats After Abdominal Proton and Roentgen Irradiation. A Comparative Investigation // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969. V.8, No. 5. P. 423–432.
- Каркищенко В.Н., Шмидт Е.Ф., Брайцева Е.В. Исследователи предпочитают мышей BALB/c // *Биомедицина.* 2007. № 1. С. 57–70.
- Шаховская О.В., Стародубцева М.Н., Медведева Е.А. Характеристика радиочувствительности организмов с помощью параметров редокс-свойств плазмы крови // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2023. № 1. С. 43–48.
- Фабушева К.М., Дворник Ю.В. Влияние никотиновой кислоты на уровень радиационно-индуцированных повреждений ДНК в клетках костного мозга мышей // VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов – 2021. Новосибирск, 5-8 октября 2021. Новосибирск, Россия, 2021. С. 394-395.
- Mao X.W., Boerma M., Rodriguez D., Campbell-Beachler M., Jones T., Stanbouly S., Sridharan V., Nishiyama N.C., Wroe A., Nelson G.A. Combined Effects of Low-Dose Proton Radiation and Simulated Microgravity on the Mouse Retina and the Hematopoietic System // *Radiat. Res.* 2019. V.192, No. 3. P. 241–250.
- Ware J., Sanzari J., Avery S., Sayers C., Krigsfeld G., Nuth M., Wan X.S., Kennedy A.R. Effects of Proton Radiation Dose, Dose Rate and Dose Fractionation on Hematopoietic Cells in Mice // *Radiation Research.* 2010. No. 174. P. 325–330.
- Romero-Weaver A.L., Wan X.S., Diffenderfer E.S., Lin L., Kennedy A.R. Effect of SPE-Like Proton or Photon Radiation on the Kinetics of Mouse Peripheral Blood Cells and Radiation Biological Effectiveness Determinations // *Astrobiology.* 2013. V.13, No. 6. P. 570–577.
- Park J.-H., Byun H.J., Kim H.J., Oh S.J., Choi C., Noh J.M., Oh D., Lee J.-H., Lee D.-Y. Effect of Photobiomodulation Therapy On Radiodermatitis In A Mouse Model: An Experimental Animal Study. *Lasers Med. Sci.* 2021;36:4:843–853.
- Yang K., Kim S.-Y., Park J.-H., Ahn W.-G., Jung S.H., Oh D., Park H.C., Choi C. Topical Application of Phlorotannins from Brown Seaweed Mitigates Radiation Dermatitis in a Mouse Model. *Mar Drugs.* 2020;18;8:377.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 Generated Subsequent to Radiation-Induced Tissue Injury Contributes to the Pathogenesis of Radiodermatitis. *Radiat. Res.* 2012;178;3:166–172.

REFERENCES

- Anikina V.A., Sorokina S.S., Shemyakov A.E., Taskaeva Iu.S., Zamyatina E.A., Teplova P.O., Popova N.R. First Experimental Model of Proton Beam-Induced Radiation Dermatitis in Vivo. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:22:16373.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31;5:1341–1346.
- Venkatakrishnan P., Kumar G., Sampadarao B. Study of the Various Cutaneous Adverse Reactions to Radiotherapy. *International Journal of Research in Dermatology.* 2021;7:250.
- Гребенюк А.Н., Легеца В.И., Заргарова Н.И., Владимиров О.О. Invention RF №RU2534802C1.2013 (In Russ.).
- Park J.-H., Byun H.J., Kim H.J., Oh S.J., Choi C., Noh J.M., Oh D., Lee J.-H., Lee D.-Y. Effect of Photobiomodulation Therapy On Radiodermatitis In A Mouse Model: An Experimental Animal Study. *Lasers Med. Sci.* 2021;36:4:843–853.
- Yang K., Kim S.-Y., Park J.-H., Ahn W.-G., Jung S.H., Oh D., Park H.C., Choi C. Topical Application of Phlorotannins from Brown Seaweed Mitigates Radiation Dermatitis in a Mouse Model. *Mar Drugs.* 2020;18;8:377.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 Generated Subsequent to Radiation-Induced Tissue Injury Contributes to the Pathogenesis of Radiodermatitis. *Radiat. Res.* 2012;178;3:166–172.

8. Flanders K.C., Major C.D., Arabshahi A., Aburime E.E., Okada M.H., Fujii M., Blalock T.D., Schultz G.S., Sowers A., Anzano M.A., Mitchell J.B., Russo A., Roberts A.B. Interference with Transforming Growth Factor- β / Smad3 Signaling Results in Accelerated Healing of Wounds in Previously Irradiated Skin. *Am. J. Pathol.* 2003;163:6:2247–2257.
9. Koch A., Gulani J., King G., Hieber K., Chappell M., Ossetrova N. Establishment of Early Endpoints in Mouse Total-Body Irradiation Model. *PLoS ONE.* 2016;11:8:e0161079.
10. Gridley D.S., Pecaut M.J. Changes in the Distribution and Function of Leukocytes after Whole-Body Iron Ion Irradiation. *J. Radiat. Res.* 2016;57;5:477–491.
11. Kang Y.-M., Shin S.-C., Jin Y.-W., Kim H.-S. Changes in Body and Organ Weights, Hematological Parameters, and Frequency of Micronuclei in the Peripheral Blood Erythrocytes of ICR Mice Exposed to Low-Dose-Rate γ -Radiation. *Journal of Radiation Protection.* 2009;34;3:102-106.
12. Pecaut M.J., Dutta-Roy R., Smith A.L., Jones T.A., Nelson G.A., Gridley D.S. Acute effects of iron-particle radiation on immunity. Part I: Population Distributions. *Radiat. Res.* 2006;165:1:68–77.
13. Gridley D.S., Pecaut M.J., Nelson G.A. Total-Body Irradiation with High-LET Particles: Acute and Chronic Effects on the Immune System. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* 2002;282;3:R677–R688.
14. Pecaut M.J., Gridley D.S. The Impact of Mouse Strain on Iron Ion Radio-Immune Response of Leukocyte Populations. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010;86;5:409–419.
15. Gridley D.S., Obenaus A., Bateman T.A., Pecaut M.J. Long-Term Changes in Rat Hematopoietic and Other Physiological Systems after High-Energy Iron Ion Irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2008;84;7:549–559.
16. Stenson S. Weight Change and Mortality of Rats After Abdominal Proton and Roentgen Irradiation. A Comparative Investigation. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969;8;5:423–432.
17. Karkischenko V.N., Schmidt E.F., Braytseva E.V. The Researchers Prefer BALB/c Mice. *Biomeditsina = Journal Biomed.* 2007;1:57–70 (In Russ.).
18. Shakhovskaya O.V., Starodubtseva M.N., Medvedeva A.A. Characteristics of Radiosensitivity of Organisms Using Parameters of Redox Properties of Blood Plasma. *Mediko-Biologicheskiye Problemy Zhiznedeyatelnosti = Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2023;1:43-48. DOI:10.58708/2074-2088.2023-1(29)-43-48 (In Russ.).
19. Fabusheva K.M., Dvornik Yu.V. The Effect of Nicotinic Acid on the Level of Radiation-Induced DNA Damage in Mouse Bone Marrow Cells. *VIII Mezhdunarodnaya Nauchno-Prakticheskaya Konferentsiya Molodyh Uchenykh: Biofizikov, Biotekhnologov, Molekulyarnykh Biologov i Virusologov – 2021 = VIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists: Biophysicists, Biotechnologists, Molecular Biologists and Virologists – 2021. Novosibirsk 2021, Oct 5-8. Novosibirsk Publ., 2021. P. 394-395 (In Russ.).*
20. Mao X.W., Boerma M., Rodriguez D., Campbell-Beachler M., Jones T., Stanbouly S., Sridharan V., Nishiyama N.C., Wroe A., Nelson G.A. Combined Effects of Low-Dose Proton Radiation and Simulated Microgravity on the Mouse Retina and the Hematopoietic System. *Radiat. Res.* 2019;192;3:241–250.
21. Ware J., Sanzari J., Avery S., Sayers C., Krigsfeld G., Nuth M., Wan X.S., Kennedy A.R. Effects of Proton Radiation Dose, Dose Rate and Dose Fractionation on Hematopoietic Cells in Mice. *Radiation Research.* 2010;174:325–330.
22. Romero-Weaver A.L., Wan X.S., Diffenderfer E.S., Lin L., Kennedy A.R. Effect of SPE-Like Proton or Photon Radiation on the Kinetics of Mouse Peripheral Blood Cells and Radiation Biological Effectiveness Determinations. *Astrobiology.* 2013;13:6:570–577.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование было сделано при поддержке гранта РФФ № 22-63-00082.

Участие авторов. Разработка концепции исследования: Попова Н.Р., Сорокина С.С.; разработка дизайна исследования: Попова Н.Р., Сорокина С.С., Аникина В.А.; проведение экспериментов: Аникина В.А., Замятина Е.А., Шемьяков А.Е.; разработка и модификация методик исследования: Аникина В.А., Шемьяков А.Е.; сбор и анализ литературного материала: Аникина В.А., Сорокина С.С., Попова Н.Р.; статистическая обработка данных: Аникина В.А.; написание и научное редактирование текста: Сорокина С.С., Попова Н.Р.

Поступила: 20.10.2023. **Принята к публикации:** 27.11.2023.

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

Financing. The study was done with the support of the RNF grant No. 22-63-00082.

Contribution. Development of the research concept: Popova N.R., Sorokina S.S.; development of the research design: Popova N.R., Sorokina S.S., Anikina V.A.; conducting experiments: Anikina V.A., Zamyatina E.A., Shemyakov A.E.; development and modification of research methods: Anikina V.A., Shemyakov A.E.; collection and analysis of literary material: Anikina V.A., Sorokina S.S., Popova N.R.; statistical data processing: Anikina V.A.; writing and scientific editing of the text: Sorokina S.S., Popova N.R.

Article received: 20.10.2023. **Accepted for publication:** 27.11.2023.