

В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, И.Б. Ушаков, О.В. Никитенко, Т.М. Бычкова,
А.А. Иванов, Ю.А. Федотов, М.Л. Ганжелюк, Л.Ю. Мершин, А.С. Кретов,
Т.И. Гимадова, Дмитрий М. Алексеев, Даниил М. Алексеев, А.Н. Осипов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОЗАЩИТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДРАЛИНА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ ICR (CD-1) SPF-КАТЕГОРИИ ИМПУЛЬСНЫМ ТОРМОЗНЫМ ФОТОННЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ В РЕЖИМЕ СВЕРХВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ (FLASH)

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Соловьев, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование радиозащитной эффективности препарата индралин при облучении мышей импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH).

Материал и методы: В качестве объекта исследования использовались аутбредные мыши линии ICR (CD-1) SPF-категории. Все исследуемые группы на подготовительном этапе были рандомизированы по массе тела животных. При проведении исследований в качестве источника тормозного фотонного излучения использовалась установка на базе импульсного линейного резонансного ускорителя электронов ИЛУ-14 с конвертером. Доза облучения контролировалась термолуминесцентными дозиметрами в режиме индивидуальной дозиметрии сопровождения. В качестве изучаемого эффекта рассматривалась 30-суточная выживаемость лабораторных животных в условиях без использования препаратов и с использованием препарата индралин, вводимом за 15 мин до облучения. При оценке характеристики доза–эффект рассматривались два варианта: пиковая мощность дозы тормозного излучения 12,5 Гр/с (стационарный режим) и 109–147 Гр/с (FLASH-режим). Результаты зависимости доза–эффект при 80–90 %-ой гибели мышей в течение 30 суток оказались сопоставимы. Оценка эффективности препарата индралин производилась в режиме FLASH (пиковая мощность дозы 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с). Облучение контрольной и исследуемой групп животных осуществлялось одновременно.

Результаты: В результате проведенного исследования выявлена высокая защитная эффективность препарата индралин при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH): при дозе 8,9 Гр 30-суточная выживаемость в контроле составляла 40 %, а при использовании препарата индралин – 100 %; при облучении в дозе 9,1 Гр выживших животных в контроле не было, а при использовании препарата индралин выживаемость составила 70 %.

Заключение: Показана значимая защитная эффективность препарата индралин при облучении мышей импульсным тормозным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH).

Ключевые слова: тормозное излучение, сверхвысокая мощность дозы (FLASH), мыши, 30-суточная выживаемость, индралин

Для цитирования: Соловьев В.Ю., Бушманов А.Ю., Ушаков И.Б., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Иванов А.А., Федотов Ю.А., Ганжелюк М.Л., Мершин Л.Ю., Кретов А.С., Гимадова Т.И., Алексеев Дмитрий М., Алексеев Даниил М., Осипов А.Н. Экспериментальное исследование радиозащитной эффективности индралина при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 21–24. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-21-24

V.Yu. Soloviev, A.Yu. Bushmanov, I.B. Ushakov, O.V. Nikitenko, T.M. Bychkova,
A.A. Ivanov, Yu.A. Fedotov, M.L. Ganzheliuk, L.Yu. Mershin, A.S. Kretov, T.I. Gimadova,
Dmitrij M. Alekseev, Daniil M. Alekseev, A.N. Osipov

Experimental Study of Radioprotective Efficiency of Indralin in Outbred Mice ICR (CD-1) SPF-Category Irradiation with Pulsed Bremsstrahlung X-Rays in Ultra-High Dose Rate (FLASH) Mode

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: V.Yu. Soloviev, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To study the radioprotective efficacy of indralin when mice were irradiated with pulsed X-ray bremsstrahlung in the ultra-high dose rate (FLASH) mode.

Material and methods: Outbred ICR (CD-1) mice of the SPF category were used as the object of the study. All study groups were randomized by body weight at the preparatory stage. During the studies, a setup based on the ILU-14 pulsed linear resonance electron accelerator with a converter was used as a source of X-ray bremsstrahlung. The radiation dose was controlled by thermoluminescent dosimeters in the individual dosimetry mode. The 30-day survival of laboratory animals under conditions without the use of drugs and with the use of indralin, administered 15 minutes before irradiation, was considered as the effect under study. When assessing the dose–effect characteristic, two options were considered: peak dose rate of bremsstrahlung X-rays 12.5 Gy/s (normal mode) and 109–147 Gy/s (FLASH mode). The results of the dose–effect dependence with 80–90 % mortality of mice within 30 days were comparable. The effectiveness of the drug indralin was

assessed in the FLASH mode (peak dose rate 147–153 Gy/s, average – 2.2–2.3 Gy/s). Irradiation of the control and study groups of animals was carried out simultaneously.

Results: The study revealed high protective efficacy of indralin when outbred ICR (CD-1) SPF mice were irradiated with pulsed X-ray bremsstrahlung in the ultra-high dose rate mode (FLASH) at a dose of 8.9 Gy, the 30-day survival rate in the control was 40 %, and when using indralin – 100 %; at a dose of 9.1 Gy, there were no surviving animals in the control, and when using indralin, the survival rate was 70 %.

Conclusion: Significant protective efficacy of indralin was demonstrated when mice were irradiated with pulsed bremsstrahlung X-rays in the FLASH mode.

Keywords: *bremsstrahlung X-rays, ultra-high dose rate (FLASH), mice, 30-day survival, indralin*

For citation: Soloviev VYu, Bushmanov AYu, Ushakov IB, Nikitenko OV, Bychkova TM, Ivanov AA, Fedotov YuA, Ganzhelyuk ML, Merzhin LYu, Kretov AS, Gimadova TI, Alekseev Dmitriy M, Alekseev Daniil M, Osipov AN. Experimental Study of Radioprotective Efficiency of Indralin in Outbred Mice ICR (CD-1) SPF-Category Irradiation with Pulsed Bremsstrahlung X-Rays in Ultra-High Dose Rate (FLASH) Mode. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):21–24. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-21-24

Введение

Препарат индралин (Б-190), являющийся α 1-адреномиметиком прямого действия и вызывающий выраженный вазоконстрикторный эффект, разрешен для медицинского применения в качестве радиопротектора экстренного действия при экстремальных радиационных ситуациях и принят на снабжение медицинской службы Минобороны России, а также медицинских организаций ФМБА России и Минздрава России [1]. Высокая противолучевая эффективность препарата была ранее подтверждена в многочисленных экспериментах на мелких и крупных лабораторных животных [2–4]. Однако большая часть этих исследований проводилась при облучении с мощностями дозы изучения, примерно соответствующим традиционно используемым в клинической практике (0,01–0,40 Гр/с). Возникает вопрос: будет ли индралин эффективен при импульсном воздействии ионизирующего излучения сверхвысокой мощности дозы (FLASH режим, ≥ 40 Гр/с)? В открытой литературе пока таких данных нет.

Анализ результатов радиобиологических исследований на разных доклинических моделях лучевой терапии в условиях облучения при сверхвысокой (FLASH) и конвенциональной мощности дозы, свидетельствует о том, что выраженность некоторых биологических эффектов в организме при облучении в FLASH и конвенциональных режимах может отличаться [5–7].

При проведении исследований в качестве установок для формирования режима облучения биообъектов электронами или тормозным фотонным излучением (гамма-квантами) в режиме сверхвысокой (FLASH) мощности дозы нередко используются импульсные линейные ускорители электронов [8–10]. Установка ИЛУ-14, обладающая всеми необходимыми техническими характеристиками, имеется в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и обеспечивает возможность проведения исследований на биообъектах в FLASH-режиме.

Целью настоящей работы является исследование радиозащитной эффективности препарата индралин при облучении аутбредных мышей-самцов ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH).

Материал и методы

Объектом исследования являлись нелинейные (аутбредные) мыши ICR (CD-1) SPF-категории обоих полов. Общее количество животных в настоящем исследовании составило 248 голов.

В качестве источника ионизирующего излучения использовался импульсный линейный резонансный ускоритель электронов ИЛУ-14 с конвертером, обеспечивающим генерацию импульсного тормозного излучения.

Импульсный линейный резонансный ускоритель электронов ИЛУ-14 (УЭЛР-10.0-100-T-100, изготовитель ИЯЭ им. Г.И. Будкера (г. Новосибирск)) – уникальное устройство для проведения экспериментальных исследований, функционирующее на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Установка является источником импульсного пучка электронов с энергией 7,5 МэВ в режиме вертикальной развертки. Система управления настройкой работы установки позволяет варьировать частоту следования импульсов тока длительностью 500 мкс с частотой от 2 до 30 Гц и амплитудой от 100 до 400 мА. Использование многослойного конвертера позволяет формировать поле импульсного тормозного излучения с характерным энергетическим спектром в диапазоне энергий до 7 МэВ. Рабочая зона имеет протяженность 95 см до стены из бетона и позволяет проводить исследования на мелких, средних и крупных лабораторных животных.

Исследования проводились в два этапа. На первом этапе исследовалась зависимость доза–эффект для групп животных в «обычном» режиме (вариант 1) и в режиме сверхвысокой мощности дозы (вариант 2 –FLASH). «Обычный» режим работы установки производился с промышленным образцом фильтра для конвертирования потока электронов в тормозное излучение. Он состоит из 0,9 мм тантала с водяным охлаждением толщиной 3 мм, 8 мм дюралюминия и 30 мм свинца с дополнительным экраном из 12 мм алюминия. Для генерации режима сверхвысокой мощности дозы (FLASH) свинцовый блок был удален и толщина дополнительного экрана уменьшена до 6 мм алюминия. Настройка «обычного» режима работы (вариант 1) осуществлялась изменением общей длительности экспозиции, а для режима FLASH – изменением амплитуды импульсов.

Характеристики энергетического спектра флюенса фотонов в рабочей зоне размещения биообъекта для настройки установки в обычном режиме (вариант 1) и FLASH-режиме (вариант 2) рассчитаны с использованием метода Монте-Карло. Они имеют пик низкоэнергетического излучения в диапазоне энергий 0,1–0,2 МэВ, а вариант 2 дополнительно имеет максимум в диапазоне энергий около 1 МэВ (рис. 1).

На этапе отладки технологии облучения характеристики поля излучения измерялись в нескольких контрольных точках рабочего объема с применением моделей фантомов животных. Рабочие характеристики настройки режимов облучения представлены в табл. 1.

Экспериментальные животные, отобранные для исследования, содержались в конвенциональных условиях, на стандартном гранулированном корме для SPF-грызунов и водопроводной питьевой воде по 10 голов в клетке. Все исследуемые группы (по 20 животных) рандомизированы по массе тела. В качестве подстилки служила стружка лиственных пород деревьев. Осу-

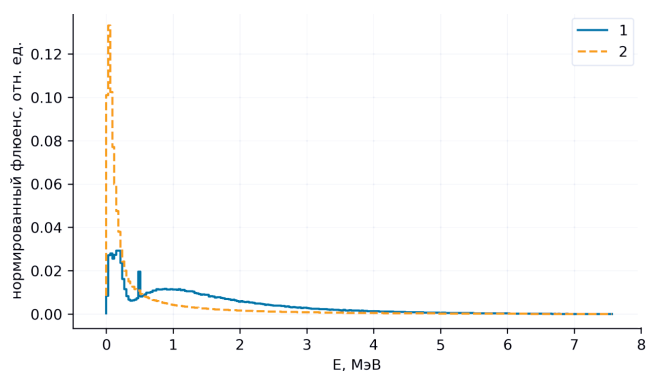


Рис. 1. Энергетический спектр флюенса фотонов установки ИЛУ-14 с двумя вариантами конвертера в рабочей зоне размещения биообъекта: (1) – «обычный», пиковая мощность дозы 12,5 Гр/с и (2) – FLASH, пиковая мощность дозы 109–147 Гр/с

Fig. 1. Energy spectrum of the photon fluence of the ILU-14 installation with two converter options in the working area of the bio-object placement: (1) – “normal”, peak dose rate of 12.5 Gy/s and (2) – FLASH, peak dose rate of 109–147 Gy/s

Таблица 1

Характеристики условий облучения мышей импульсным тормозным излучением на установке ИЛУ-14 при проведении эксперимента с оценкой зависимости доза–эффект для двух вариантов настройки режимов облучения
Characteristics of the conditions of irradiation of mice with pulsed bremsstrahlung X-rays on the ILU-14 installation during an experiment with an assessment of the dose–effect relationship for two options for setting up irradiation modes

Варианты настройки режимов облучения*	Частота генерации импульсов, имп/с	Общая длительность экспозиции, с	Мощность дозы, Гр/с	
			пиковая	средняя
Вариант 1 («обычный»)	4	285–391	12,5	0,025
Вариант 2 (FLASH)	30	4	109–147	1,63–2,20

проводилось ежедневное наблюдение за динамикой гибели облученных животных в течение 30 сут. Все исследования проводились в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклинических экспериментов в РФ (ГОСТ 3 51000.3–96 и 51000.4–96) и с положением Европейской Конвенции о защите позвоночных животных. Выживших животных в конце исследования выводили из опыта ингаляционным методом на установке для эвтаназии животных с помощью углекислого газа. Утилизацию биологических отходов производили в соответствии с Ветеринарно-санитарными правилами сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов.

Облучение животных производилось в специальных пеналах по 10 голов за сеанс облучения. Доза облучения импульсным тормозным фотонным излучением контролировалась термомюлюминисцентными дозиметрами в режиме индивидуальной дозиметрии сопровождения.

При проведении исследования на этапе 2 облучение групп мышей производилось в одной посадке в рабочую зону установки без препарата с введением плацебо (теплой воды) и с препаратом индралин. Введение плацебо контрольной группе животных и индралина – исследуемой в оптимальной дозе, соответственно, проводилось за 15 мин до облучения.

Результаты и обсуждение

Основные результаты экспериментальных исследований зависимости доза–эффект в рамках 30-суточного наблюдения за облученными лабораторными животными

ми приведены в табл. 2. Как следует из анализа результатов исследования двух режимов работы установки, зависимость доза–эффект практически совпадает. Исследование защитной эффективности препарата индралин осуществлялось по стандартной схеме в режиме облучения с большей мощностью дозы (FLASH, вариант 2).

Таблица 2

Результаты медико-биологических исследований зависимости доза–эффект на мышах ICR (CD-1) SPF-категории, облученных импульсным тормозным излучением в диапазоне доз 6,5–10,0 Гр
Results of biomedical studies of the dose–effect relationship in ICR (CD-1) SPF mice irradiated with pulsed bremsstrahlung X-rays in the dose range of 6.5–10.0 Gy

Средняя измеренная поглощенная доза, Гр	Исходное число животных	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни павших животных, сут ($M \pm m$)
		абс.	$\% \pm m_p$	
Вариант 1 (обычный, пиковая мощность дозы 12,5 Гр/с)				
7,1±1,2	20	20	100±17	–
8,4±1,1	16	13	81±10	17,7±3,7
9,0±1,0	16	3	19±10	14±0,6
10,0±1,1	16	0	0±20	12,6±0,4
Вариант 2 (FLASH, пиковая мощность дозы 109–147 Гр/с)				
6,5±0,9	20	20	100±17	–
7,1±1,1	20	20	100±17	–
8,0±1,3	20	16	80±9	16,3±0,8
8,6±1,0	20	10	50±11	13,3±0,6
8,8±1,0	20	8	40±11	12,6±0,8

Результаты исследования (табл. 3) показали, что при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH-режим, пиковая мощность дозы 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с), выявлена высокая эффективность применения препарата индралин в оптимальной дозе за 15 мин до облучения. При облучении в дозе 8,9 Гр выживаемость в контрольной группе мышей составляла в среднем 40 %, а при использовании препарата индралин – 100 %. При облучении в дозе 9,1 Гр выживших животных в контроле не было, а при использовании препарата индралин выживаемость составила 70 %.

Таблица 3

Результаты исследований защитной эффективности препарата индралин на мышах ICR (CD-1) SPF-категории, облученных тормозным излучением в дозах 8,9 и 9,1 Гр при сверхвысокой мощности дозы (пиковая – 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с)
Results of studies of the protective efficacy of the drug indralin on ICR (CD-1) SPF-category mice irradiated with bremsstrahlung at a dose of 8.9 and 9.1 Gy at an ultra-high dose rate (peak – 147–153 Gy/s, average – 2.2–2.3 Gy/s)

Условия	Средняя измеренная поглощенная доза, Гр	Исходное число животных	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни павших животных, сут ($M \pm m$)
			абс.	$\% \pm m_p$	
плацебо	8,9±1,2	20	8	40±11	15,5±1,1
индралин	8,9±1,2	20	20	100±17	–
плацебо	9,1±1,4	20	0	0±17	11,9±0,2
индралин	9,1±1,4	20	14	70±10	13,8±1,3

Эти результаты коррелируют с ранее полученными данными по эффективности препарата индралин в экспериментах с облучением на установках с радионуклид-

ными источниками излучения. Так, по имеющимся данным фактор уменьшения дозы (ФУД) индралина на мышках по тесту 30-суточной выживаемости равен 1,3 [2].

Заключение

В исследовании на аутбредных мышках ICR (CD-1) SPF-категории выявлена высокая эффективность препарата индралин при облучении импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH, пиковая мощность дозы 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с). Так, при облучении в дозе 8,9 Гр

выживаемость в контрольной группе мышей составляла в среднем 40 %, а при использовании препарата индралин за 15 мин до облучения – 100 %. При облучении в дозе 9,1 Гр выживших животных в контроле не было, а с препаратом индралин выживаемость составила в среднем 70 %.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Ю.А. Зриловой и Ю.В. Копалиани за помощь в проведении исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства. Фармакология, механизм действия, клиника. М.: Институт биофизики, 1994. 436 с. [Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – eto Ekstrennoye Sredstvo Zashchity ot Radioizlucheniya. Protivoradiatsionnyye Svoystva. Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin – Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties. Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Features. Moscow, Institut Biofiziki Publ., 1994. 436 p. (In Russ.)].
2. Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №3. С. 5-12 [Vasin M.V., Il'in L.A., Ushakov I.B. Phenomenon of Radiation Protection by Indralin of Large Animals (Dogs) and its Extrapolation to Humans. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;3:5-12 (In Russ.)]. doi:10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12.
3. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficacy and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Amino thiols in Experiments with Small and Large Animals. *J Radiat Res.* 2015 Jan;56;1:1-10. doi: 10.1093/jrr/rru087. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25312329; PMCID: PMC4572585.
4. Bushmanov A.Y., Vorobyeva N.Y., Blokhina T.M., Andrianova I.E., Stavrakova N.M., Bychkova T.M., et al. Effects of Indralin on Immunohematological Parameters and DNA Damage in Irradiated ICR (CD-1) Outbred Mice. *Biology Bulletin.* 2020;46;11:1564-70. doi: 10.1134/s1062359019110104.
5. Friedl A.A., Prise K.M., Butterworth K.T., Montay-Gruel P., Favaudon V. Radiobiology of the FLASH Effect. *Med Phys.* 2022 Mar;49;3:1993-2013. doi: 10.1002/mp.15184. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34426981.
6. Babayan N., Grigoryan B., Khondkaryan L., Tadevosyan G., Sarkisyan N., Grigoryan R., et al. Laser-Driven Ultrashort Pulsed Electron Beam Radiation at Doses of 0.5 and 1.0 Gy Induces Apoptosis in Human Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20;20. doi: 10.3390/ijms20205140.
7. Chow J.C.L., Ruda H.E. Mechanisms of Action in FLASH Radiotherapy: a Comprehensive Review of Physicochemical and Biological Processes on Cancerous and Normal Cells. *Cells.* 2024;13;10. doi: 10.3390/cells13100835.
8. Favaudon V., Caplier L., Monceau V., Pouzoulet F., Sayarath M., Fouillade C., Poupon M.F., Brito I., Hupé P., Bourhis J., Hall J., Fontaine J.J., Vozenin M.C. Ultrahigh Dose-Rate FLASH Irradiation Increases the Differential Response Between Normal and Tumor Tissue in Mice. *Sci Transl Med.* 2014 Jul 16;6;245:245ra93. doi: 10.1126/scitranslmed.3008973. Erratum in: *Sci Transl Med.* 2019 Dec 18;11(523):eaba4525. doi: 10.1126/scitranslmed.aba4525. PMID: 25031268.
9. Inada T., Nishio H., Amino S., Abe K., Saito K. High Dose-Rate Dependence of Early Skin Reaction in Mouse. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1980 Aug;38;2:139-45. doi: 10.1080/09553008014551031. PMID: 6968733.
10. Acharya S., Bhat N.N., Joseph P., Sanjeev G., Sreedevi B., Narayana Y. Dose Rate Effect on Micronuclei Induction in Human Blood Lymphocytes Exposed to Single Pulse and Multiple Pulses of Electrons. *Radiat Environ Biophys.* 2011 May;50;2:253-63. doi: 10.1007/s00411-011-0353-1. Epub 2011 Jan 23. PMID: 21259020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.