

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОСТНОМЗГОВОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ И ОСТРОГО ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МЫШЕЙ

## FEATURES OF THE COURSE OF THE BONE MARROW FORM OF ACUTE RADIATION SICKNESS AND ACUTE CYTOTOXIC SYNDROME IN MICE

**G. Kokaya  
A. Kokaya  
V. Zatsepin  
I. Mukhina  
E. Mavrenkov**

*Summary.* Single exposure to X-ray radiation at doses of 6.5, 7.5 and 8.0 Gy and intraperitoneal administration of cyclophosphane at doses of 500, 750 and 1000 mg / kg leads to the rapid development of the bone marrow form of acute radiation sickness and cytotoxic syndrome, accompanied by high mortality. After a single X-ray irradiation with a dose of 6.5 Gy and the administration of cyclophosphane at a dose of 500 mg / kg, the mortality rate for 30 days was 60.0 and 53.3%. As a result of exposure to X-ray radiation at doses of 7.5 and 8 Gy, as well as after a single administration of cyclophosphane 750 and 1000 mg / kg, mass death of mice was observed from 6 days and by 14 days the mortality rate reached 93.3 and 100%, while no differences in mortality and general functional status were found in mice.

In the experimental groups, a decrease in the tala mass of mice was observed by more than 1.5 times when compared with the initial values and by more than 2 times when compared with the control groups. The dull and dirty color of the coat, signs of loose stools and alopecia, a decrease and absence of tentative research reactions, general motor activity up to the loss of posture testified to the acute cytotoxic effect of ionizing radiation and cyclophosphane. The absence of differences in the clinical course and mortality rates of the bone marrow form of acute radiation sickness and acute cytotoxic syndrome caused by cyclophosphane allows us to consider these experimental models interchangeable.

*Keywords:* experimental modeling, ionizing radiation, acute radiation sickness, cyclophosphane, cytotoxicity.

**Кокая Георгий Николаевич**

Младший научный сотрудник ООО  
«Авиастанкосервис» (г. Москва); ФГБУ «НМИЦ имени  
В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург)  
Kkgeo@yandex.ru

**Кокая Анна Александровна**

Кандидат медицинских наук, старший научный  
сотрудник ООО «Авиастанкосервис» (г. Москва)  
kann1812@yandex.ru

**Зацепин Виктор Викторович**

Доктор медицинских наук, ФГБВОУ ВО «Военно-  
медицинская академия им. С.М. Кирова» (г. Санкт-  
Петербург)  
Zatsepin\_vv@mail.ru

**Мухина Ирина Васильевна**

Доктор биологических наук, профессор, ГБОУ  
ВПО Приволжский исследовательский медицинский  
университет Минздрава России (г. Нижний Новгород)  
mukchinaiv@mail.ru

**Мавренков Эдуард Михайлович**

Доктор медицинских наук, начальник  
организационно-планового отдела военно-научного  
комитета Главного военно-медицинского управления  
МО РФ (г. Москва)  
Ehd-Mavrenkov@ya.ru

*Аннотация.* Однократное воздействие рентгеновским излучением в дозах 6,5; 7,5 и 8,0 Гр и внутрибрюшинное введение циклофосфана в дозах 500, 750 и 1000 мг/кг приводит к быстрому развитию костномозговой формы острой лучевой болезни и цитотоксическому синдрому, сопровождаясь высокой летальностью. После однократного рентгеновского облучения дозой 6,5 Гр и введения циклофосфана в дозе 500 мг/кг летальность в течение 30 суток составила 60,0 и 53,3%. В результате воздействия рентгеновским излучением дозами 7,5 и 8 Гр, а также после однократного введения циклофосфана 750 и 1000 мг/кг массовую гибель мышей наблюдали с 6 суток и к 14 суткам летальность достигала 93,3 и 100%, при этом, различий в показателях летальности и общего функционального состояния у мышей установлено не было.

В опытных группах наблюдали снижении массы тала мышей более чем в 1,5 раза при сравнении с исходными значениями и более чем в 2 раза при сравнении с контрольными группами. Тусклый и грязный цвет шерсти, признаки жидкого стула и алопеции, снижения и отсутствие ориентировочно-исследовательских реакций, общей двигательной активности вплоть до потери позы свидетельствовали о остром цитотоксическом действии ионизирующего излучения и циклофосфана. Отсутствие различий в клиническом течении и показателях летальности костномозговой



## Введение

**Н**а сегодняшний день в современной медицине большое внимание уделяется изучению как противоопухолевых цитостатических препаратов, так и лучевой терапии опухолей. Однако, выраженное противоопухолевое действие этих способов лечения онкологических и иммунопатологических процессов сопровождается тяжелыми побочными реакциями организма [4, 5].

Ключевое место среди всех цитостатических препаратов занимают средства из группы алкилирующих соединений, а одним из типичных представителей этой группы является циклофосфан [5]. Основное фармакологическое действие этих препаратов заключается в том, что алкилирование ДНК приводит к дестабилизации молекулы, фрагментации и как следствие утрате её целостности. Фрагментация молекулы ДНК является одним из основных инициаторов механизмов эндогенной программированной гибели клетки, этим и достигается надёжный эффект противоопухолевой терапии [5,6,8]. Из-за неселективного действия на клетки организма, основным побочным эффектом действия цитостатиков является цитотоксический синдром, сопровождающийся угнетением гемопоэза, который в большинстве случаев является причиной прекращения приёма препаратов [1,2,6]. Исходя из механизма действия циклофосфана следует отметить, что его цитотоксический эффект соответствует течению типовых патологических процессов, которые являются инициаторными звеньями в развитии эндогенной программированной гибели клетки [3,8].

С другой стороны, в случае применения лучевой терапии, ионизирующее излучение (ИИ) за счёт своей высокой проникающей способности вызывает каскад патофизиологических изменений, в ходе которых одним из ведущих звеньев является ионизация молекул воды и образование свободных радикалов, впоследствии повреждающих ДНК и РНК клетки. В зависимости от степени поражения молекулярные изменения в клетках приводят к органическому повреждению органов и тканей, вызывая характерные патологоана-

формы острой лучевой болезни и острого цитотоксического синдрома, вызванного циклофосфаном позволяет считать данные экспериментальные модели взаимозаменяемыми.

*Ключевые слова:* экспериментальное моделирование, ионизирующее излучение, острая лучевая болезнь, циклофосфан, цитотоксичность.

томические и клинические изменения. Образование свободных радикалов, которое лежит в основе патогенетического действия ИИ, также характерно для типовых патологических процессов, таких как гипоксия и воспаление [4,7].

Несмотря на разный экзогенный механизм повреждающего действия клетки цитостатиками и ионизирующим излучением, данные альтернирующие факторы делают экспериментальные модели острого цитотоксического синдрома и острой лучевой болезни (ОЛБ) весьма интересными, с точки зрения экспериментального моделирования на животных. Эти экспериментальные модели удобны для изучения основных патофизиологических процессов и решения наиболее важной задачи — разработки эффективных патогенетически обоснованных медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции и лечения не только повреждающего действия цитостатиков и ионизирующего излучения, но и других патологических состояний [8].

К типовым патологоанатомическим изменениям костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома, обусловленного цитостатиками, относят — опустошение костного мозга и дистрофические изменения в органах, а к клиническим — гематологический и геморрагический синдромы, а также синдромы инфекционных осложнений и органического поражения центральной нервной системы. Эти патологические процессы у экспериментальных животных сопровождаются изменениями общего функционального состояния и высокой летальностью [1,2,4,7]. Выявленные особенности течения костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома позволят наиболее эффективно использовать данные экспериментальные модели для решения основных патофизиологических задач.

## Цель исследования

Установить особенности течения костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома у мышей. Оценить возможности использования данных

Таблица 1. Общее количество объектов исследования и распределение их по группам

Серия экспериментов	Группы	Экспериментальная модель	Способ воздействия и дозы
I	Контроль 1 (n=15)	Интактные	Без воздействия
	Опыт 1.1 (n=15)	Костномозговая форма ОЛБ	Рентгеновское излучение в дозе 6,5 Гр
	Опыт 1.2 (n=15)	Костномозговая форма ОЛБ	Рентгеновское излучение в дозе 7,5 Гр
	Опыт 1.3 (n=15)	Костномозговая форма ОЛБ	Рентгеновское излучение в дозе 8 Гр
II	Контроль 2 (n=15)	Интактные	Без воздействия
	Опыт 2.1 (n=15)	Острый цитотоксический синдром	Внутрибрюшинное введение 5% рабочего раствора циклофосфана (50 мг/мл) — 500 мг/кг
	Опыт 2.2 (n=15)	Острый цитотоксический синдром	Внутрибрюшинное введение 7,5% рабочего раствора циклофосфана (75 мг/мл) — 750 мг/кг
	Опыт 2.3 (n=15)	Острый цитотоксический синдром	Внутрибрюшинное введение 10% рабочего раствора циклофосфана (100 мг/мл) — 1000 мг/кг

Таблица 2. Оценка общего функционального состояния мышей в баллах

Показатели состояния шерстяного покрова	Да /нет (1/0)
Признаки жидкого стула отсутствуют/присутствуют	1
Шерсть, блестящая/тусклая	1
Шерсть, чистая/грязная	1
Признаков аллопеции нет/есть	1
<b>Итого</b>	<b>4</b>
Показатели общего физиологического состояния	Да /нет (1/0)
Живой /мертвый	1
Позу удерживает/не удерживает	1
Ориентировочно-исследовательские реакции сохранены/нарушены	1
Общая двигательная активность сохранена/нарушена	1
<b>Итого</b>	<b>4</b>

экспериментальных моделей для изучения молекулярно-клеточных механизмов коррекции острого цитотоксического действия повреждающих факторов.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 120 белых нелинейных мышах-самцах массой тела 26–29 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха 18–24 °С, относительная влажность воздуха 40–80%). Доступ животных к корму и воде не ограничивали (режим питания — *ad libitum*).

Все выполненные эксперименты осуществляли в соответствии с принципами биоэтики и согласно требованиям нормативно-правовых документов о порядке

проведения исследовательских работ с применением животных, которые отражены в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals (ILAR publication, 1996, National Academy Press)»; межгосударственном стандарте ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами»; РД-АПК 3.10.07.02–09 Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений.

Перед проведением каждого эксперимента животные проходили карантин в течение 14 сут, после которого мышей распределяли на группы путем рандомизации с исключением из эксперимента больных и ослабленных животных.

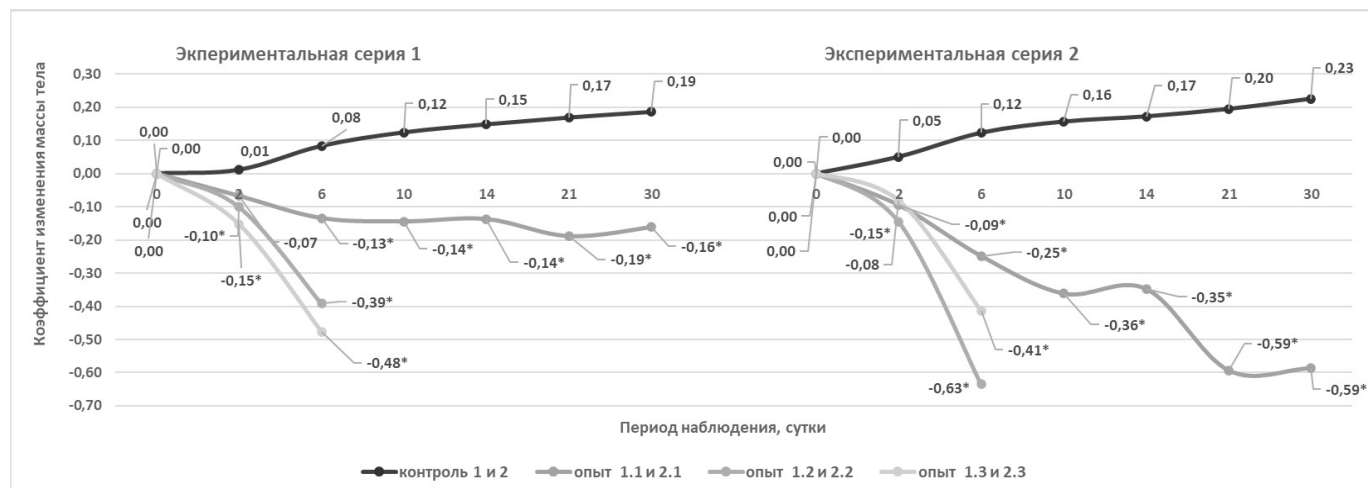


Рис. 1. Динамика изменения коэффициента массы тела у мышей на фоне костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома

Контроль 1 и 2 — интактные мыши на 1 и 2 этапах исследования.

Опыт 1.1 — однократное рентгеновское излучение в дозе 6,5 Гр; опыт 2.1 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 500 мг/кг.

Опыт 1.2 — однократное рентгеновское излучение в дозе 7,5 Гр; опыт 2.2 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 750 мг/кг.

Опыт 1.3 — однократное рентгеновское излучение в дозе 8,0 Гр; опыт 2.3 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 1000 мг/кг.

\* — статистически значимые различия при сравнении с контрольными группами и исходными значениями,  $p < 0,01$  (критерий Стьюдента);

Выполнено 2 серии экспериментов. В первой серии экспериментов моделировали костномозговую форму острой лучевой болезни, во второй — острый цитотоксический синдром с применением циклофосфана. Общее количество объектов исследования и распределение их по группам представлено в таблице 1.

Продолжительность наблюдения за животными составила 30 суток. Животных из 1 и 2-й контрольных группах не подвергали никаким химическим и физическим воздействиям.

В первой серии экспериментов общее однократное равномерное облучение животных в опытных группах 1.1, 1.2 и 1.3 в дозах 6,5; 7,5 и 8 Гр соответственно моделировали с помощью источника рентгеновского излучения в направлении спина-живот на рентгеновской установке «РУМ-17». Напряжение тока в момент излучения — 180 кВ, сила тока — 10 мА, фильтр: 0,5 Cu + 1,0 Al, фокусное расстояние — 50 см; мощность дозы — 38,2 Р/м.

Во второй серии экспериментов острый цитотоксический синдром моделировали путём однократного внутрибрюшинного введения циклофосфана. В опыт-

ной группе 2.1 циклофосфан вводили в дозе 500 мг/кг массы тела, в группе 2.2—750 мг/кг, а в группе 2.3—1000 мг/кг. Рабочие растворы циклофосфана нужной концентрации готовили extempore и вводили из расчёта 0,1 мл на 10 г массы тела мыши (5% раствор циклофосфана — 50 мг/мл; 7,5% раствор циклофосфана — 75 мг/мл и 10% раствор циклофосфана — 100 мг/мл).

В ходе исследования оценивали общую летальность, посуточную летальность и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) погибших мышей, динамику коэффициента массы тела ( $k_m = 1 - m_0/m_x$ ), а также общее функциональное состояние мышей, которое выражали в баллах по следующим параметрам — состояние шерстяного покрова, признаки жидкого стула, сохранение ориентировочно-исследовательских реакций, общей двигательной активности и способность удерживать позу (Табл. 2).

#### Статистическая обработка данных

Результаты представлены как среднее ( $M$ ) ± стандартная ошибка среднего ( $m_x$ ). Ошибку средней величины частоты встречаемости признаков (в процентах) с доверительным интервалом для вероятности

Таблица 3. Оценка общего функционального состояния мышей на фоне костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома, (M±m)

Группа	Доза в-ва (мг/кг)	Состояние шерстяного покрова, (баллы)						
		0 сут	2 сут	6 сут	10 сут	14 сут	21 сут	30 сут
Контроль1	-	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0
Опыт 1.1	500	4,0±0,0	3,8±0,1	3,5±0,1**	3,4±0,1**	3,1±0,1**	2,9±0,1**	3,1±0,1**
Опыт 1.2	750	4,0±0,0	3,4±0,1**	2,9±0,1**	- #	-#	-#	-#
Опыт 1.3	1000	4,0±0,0	3,0±0,1**	2,7±0,1**	-#	-#	-#	-#
Контроль2	-	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0
Опыт 2.1	500	4,0±0,0	3,7±0,1	3,2±0,1**	3,1±0,1**	3,1±0,1**	2,5±0,2**	3,1±0,2**
Опыт 2.2	750	4,0±0,0	3,5±0,1	3,0±0,1**	-#	-#	-#	-#
Опыт 2.3	1000	4,0±0,0	3,5±0,1	-#	-#	-#	-#	-#
Группа	Доза в-ва (мг/кг)	Общее физиологическое состояние, (баллы)						
		0 сут	2 сут	6 сут	10 сут	14 сут	21 сут	30 сут
Контроль1	-	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0
Опыт 1.1	500	4,0±0,0	3,8±0,1	3,1±0,1**	3,1±0,1**	2,9±0,1**	3,2±0,1**	3,5±0,1**
Опыт 1.2	750	4,0±0,0	3,5±0,1**	2,8±0,1**	-#	-#	-#	-#
Опыт 1.3	1000	4,0±0,0	3,0±0,1**	2,5±0,1**	-#	-#	-#	-#
Контроль2	-	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0
Опыт 2.1	500	4,0±0,0	3,8±0,1	2,9±0,1**	2,9±0,1**	2,8±0,2**	2,7±0,2**	3,2±0,2**
Опыт 2.2	750	4,0±0,0	3,7±0,1	2,9±0,1**	-#	-#	-#	-#
Опыт 2.3	1000	4,0±0,0	3,7±0,1	-#	-#	-#	-#	-#

Примечание:

\* —  $p < 0,01$  различия статистически значимы при сравнении с группой контроля, критерий Стьюдента;

\*\* —  $p < 0,01$  различия статистически значимы при сравнении с группой контроля и с исходными значениями, критерий Стьюдента;

# — число животных в группе меньше статистически значимого числа ( $n < 4$ ).

95% вычисляли с применением программных пакетов Statistica 10 и MS-Excel. Достоверность различий между экспериментальными группами определяли с применением критерия Стьюдента, критерия Фишера и не параметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Установлено, что ИИ в дозах 6,5; 7,5 и 8 Гр, а также внутрибрюшинное введение циклофосфан в дозах 500, 750 и 1000 мг/кг оказывают выраженное цитотоксическое действие на мышей. Во всех опытных группах наблюдали статистически значимое снижение массы тела по сравнению с контрольными группами и исходными значениями ( $p < 0,01$ ) (рис.1).

Значительную отрицательную динамику снижения массы тела отмечали со 2-х суток после воздействия, которая продолжалась весь период наблюдения. Однако, в опытной группе 1.1 у выживших мышей после воздействия ИИ в дозе 6,5 Гр с 14 суток эксперимента отмечали стабилизацию массы тела, чего не было отме-

чено в опытной группе 2.1, в которой мышам вводили циклофосфан в дозе 500 мг/кг.

В результате воздействия ИИ в дозах 7,5 и 8 Гр, а также после введения циклофосфана в дозах 750 и 1000 мг/кг в 1 и 2 сериях экспериментов в опытных группах 1.2 и 2.2, а также в группах 1.3 и 2.3 наблюдали однотипную отрицательную динамику массы тела до гибели мышей (рис.1).

Коэффициент динамики массы тела в 1 и 2 контрольных группах, был положительный и составил на 30 сутки наблюдения  $0,186 \pm 0,016$  и  $0,226 \pm 0,05$  соответственно.

В опытных группах 1.1 и 2.1. отрицательный коэффициент динамики массы тела на 2-е сутки наблюдения составил  $(-0,067 \pm 0,012)$  и  $(-0,095 \pm 0,013)$ , к 14-м суткам снизился до  $(-0,137 \pm 0,082)$  и  $(-0,348 \pm 0,08)$ , а на 30-е сутки был  $(-0,161 \pm 0,051)$  и  $(-0,586 \pm 0,157)$  соответственно, что статистически значимо отличалось от групп контроля и исходных значений ( $p < 0,01$ ) (Рис.1). Коэффициент динамики массы тела между опытными группами 1.1 и 2.1 не имел статистически значимых различий

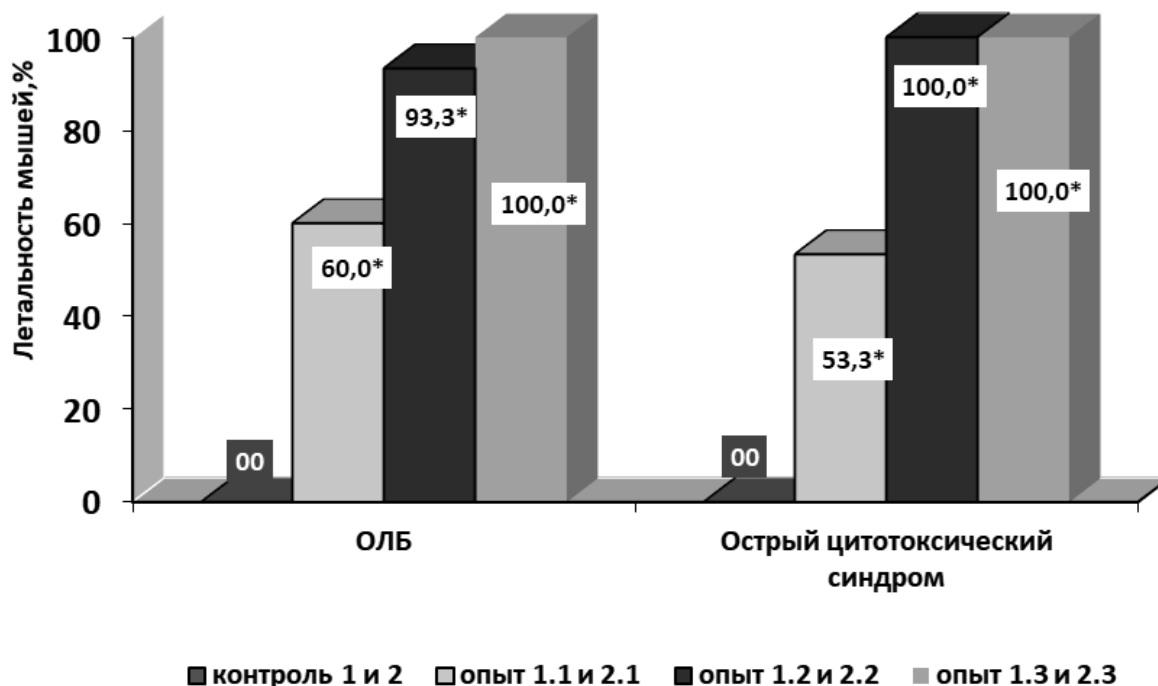


Рис. 2. Летальность мышей в исследуемых группах от костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома за 30 суток.

Контроль 1 и 2 — интактные мыши на 1 и 2 этапах исследования.

Опыт 1.1- однократное рентгеновское излучение в дозе 6,5 Гр; опыт 2.1 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 500 мг/кг.

Опыт 1.2- однократное рентгеновское излучение в дозе 7,5 Гр; опыт 2.2 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 750 мг/кг.

Опыт 1.3 — однократное рентгеновское излучение в дозе 8,0 Гр; опыт 2.3 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 1000 мг/кг.

\* — статистически значимые различия при сравнении с контрольными группами,  $p < 0,05$  (критерий Фишера);

до 14 суток ( $p > 0,05$ ). Напротив, начиная с 14 суток наблюдения значение коэффициента массы тела в опытной группе 1.1 имел тенденцию к стабилизации и статистически значимо отличался от опытной группы 2.1 ( $p < 0,01$ ) (рис.1).

В опытных группах 1.2 и 2.2 на 2-е сутки наблюдения отрицательный коэффициент динамики массы тела составил  $(-0,101 \pm 0,021)$  и  $(-0,145 \pm 0,023)$ , а на 6-е сутки снизился до  $(-0,392 \pm 0,059)$  и  $(-0,635 \pm 0,053)$  соответственно, что статистически значимо отличалось от исходного значения ( $p < 0,01$ ), но между опытными группами 1.2 и 2.2 статистически значимых различий в показателях коэффициента установлено не было ( $p > 0,05$ ) несмотря на различия в значениях более чем в 1,5 раза. Аналогичную отрицательную динамику коэффициента массы тела наблюдали в опытных группах 1.3 и 2.3. На 2-е сутки интоксикации показатели составили  $(-0,152 \pm 0,024)$  и  $(-0,081 \pm 0,012)$ , а на 6-е сутки снизились до  $(-0,476 \pm 0,081)$  и  $(-0,414 \pm 0,071)$ , что статистически

значимо отличалось от исходного значения ( $p < 0,01$ ), но между опытными группами 1.3 и 2.3 статистически значимых различий в показателях коэффициента установлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис.1).

На фоне костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома наряду с отрицательной динамикой массы тела наблюдали отрицательную динамику общего функционального состояния у мышей опытных групп весь период наблюдения начиная со 2-х суток после воздействия. Вне зависимости от экспериментальной модели во всех опытных группах у мышей отмечали признаки жидкого стула, грязный, тусклый цвет шерсти, участки аллопеции, снижение или отсутствие ориентировочно-исследовательских реакций и общей двигательной активности вплоть до потери позы (табл. 3).

Изменения общего функционального состояния мышей на 1 и 2 этапах исследования были однотипными

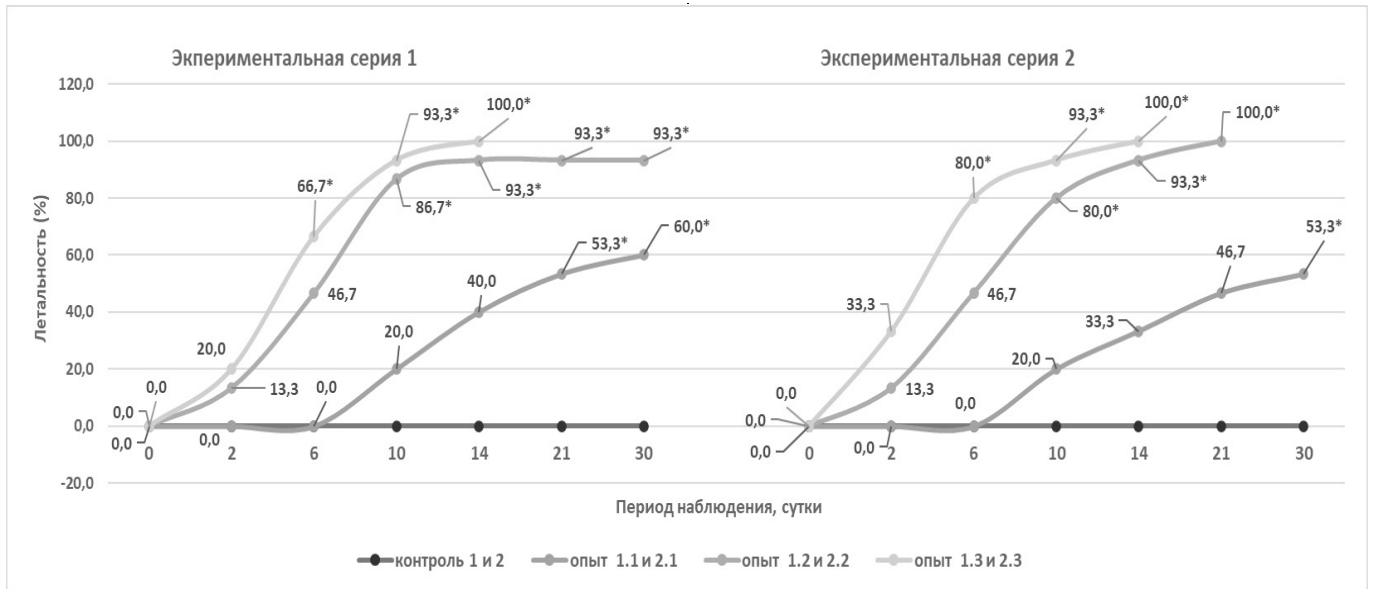


Рис. 3. Посуточная летальность мышей, вызванная костномозговой формы ОЛБ и острым цитотоксическим синдромом.

Контроль 1 и 2 — интактные мыши на 1 и 2 этапах исследования.

Опыт 1.1- однократное рентгеновское излучение в дозе 6,5 Гр; опыт 2.1 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 500 мг/кг.

Опыт 1.2- однократное рентгеновское излучение в дозе 7,5 Гр; опыт 2.2 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 750 мг/кг.

Опыт 1.3 — однократное рентгеновское излучение в дозе 8,0 Гр; опыт 2.3 — однократное внутрибрюшинное введение раствора циклофосфана в дозе 1000 мг/кг.

\* — статистически значимые различия при сравнении с контрольными группами,  $p < 0,05$  (критерий Фишера);

и носили однонаправленный характер, что свидетельствует об общем характере развивающихся патологических процессов, происходящих на фоне действия разных повреждающих факторов — ионизирующего излучения и острого цитотоксического действия цитостатиков. Посуточные средние показатели общего функционального состояния мышей в опытных группах на 1 и 2 этапах экспериментального исследования имели статистически значимые различия с контрольными группами и исходными значениями ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Согласно полученным экспериментальным данным костномозговая форма ОЛБ и острое цитотоксическое действие циклофосфана сопровождаются высокой летальностью (рис.2).

На фоне костномозговой формы ОЛБ, вследствие однократного рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр, в течение 30 суток летальность у мышей была 60,0%, а на фоне острого цитотоксического действия циклофосфана после внутрибрюшного введения его в дозе 500 мг/кг — 53,3%. В результате воздействия ИИ в дозах 7,5 и 8 Гр летальность в опытных группах 1.2 и 1.3 на 1

этапе исследования составила 93,3 и 100% соответственно. Следует отметить, что в результате однократного введения циклофосфана мышам в дозах 750 и 1000 мг/кг в опытных группах 2.2 и 2.3 на 2 этапе исследования в течение 30 суток наблюдения отмечали также 100% летальность. Показатели летальности во всех опытных группах на 1 и 2 этапах исследования носили статистически значимые различия при сравнении с 1 и 2 контрольными группами ( $p < 0,05$ ), но при сравнении опытных групп 1 и 2 этапа исследования между собой (опытная группа 1.1 и 2.1, опытная группа 1.2 и 2.2, опытная группа 1.3 и 2.3) различий установлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис.2).

Анализируя посуточную летальность мышей на 1 и 2 этапах экспериментального исследования нам не удалось установить различий показателя летальности в опытных группах при моделировании костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома, вызванного циклофосфаном (рис.3).

В результате однократного воздействия ИИ в дозе 6,5 Гр и после введения циклофосфана в дозе 500 мг/кг в опытных группах 1.1 и 2.1 на 1 и 2 этапах исследования

Таблица 4. Средняя продолжительность жизни мышей на фоне костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома, (M±m)

Серия экспериментов	Группа	Доза ИИ и циклофосфана	СПЖ (сутки)
I	Контроль 1	-	-
	Опыт 1.1	6,5 Гр	16,3±3,2
	Опыт 1.2	7,5Гр	7,2±0,9
	Опыт 1.3	8,0 Гр	6,8±1,3
II	Контроль 2	-	-
	Опыт 2.1	500 мг/кг	18,5±3,2
	Опыт 2.2	750 мг/кг	6,8±1,3
	Опыт 2.3	1000 мг/кг	5,0±1,1

гибель мышей отмечали на 10 сутки после воздействия, а летальность в этих группах составила 20%. К 14 суткам наблюдения летальность мышей увеличилась до 40% в опытной группе 1.1 после воздействия ИИ в дозе 6,5 Гр и 33,3% в опытной группе 2.1 после введения циклофосфана в дозе 500 мг/кг. Максимальная гибель мышей в опытных группах 1.1 и 2.1 была к 30 суткам наблюдения, за этот период летальность составила 60% после воздействия ИИ в дозе 6,5 Гр и 53,3% после введения циклофосфана в дозе 500 мг/кг. Показатели летальности в опытных группах 1.1 и 2.1 статистически значимо отличались при сравнении с 1 и 2 контрольными группами ( $p < 0,01$ ), но между опытными группами 1.1 и 2.1 различий не выявлено (рис.3).

В опытных группах 1.2 и 2.2 на 1 и 2 этапах исследования массовую гибель мышей наблюдали с 6 суток, в этот период летальность в обеих группах составила 46,6%, а на 14 сутки достигла 93,3%. В опытной группе 1.2 после воздействия ИИ в дозе 7,5 Гр отмечали максимальную летальность 93,3% с 14 суток наблюдения, а в опытной группе 2.2. после введения циклофосфана в дозе 750 мг/кг 100% летальность была к 21 суткам наблюдения. В ходе анализа посуточной летальности в опытных группах 1.2 и 2.2 были установлены статистически различия с 1 и 2 контрольными группами ( $p < 0,01$ ), при этом, различий между опытными группами 1.2 и 2.2 установлено не было ( $p > 0,05$ ). Аналогичную высокую летальность наблюдали в результате воздействия ИИ в дозе 8 Гр и после введения циклофосфана в дозе 1000 мг/кг в опытных группах 1.3 и 2.3. В этих группах на 6-е сутки наблюдения летальность составила 66,7% и 80% соответственно, а на 14-е сутки в обеих группах достигла 100%. В опытных группах 1.3 и 2.3 были установлены статистически различия с 1 и 2 контрольными группами ( $p < 0,01$ ), а между группами различий установлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис.3).

Средняя продолжительность жизни погибших мышей на фоне костномозговой формы ОЛБ, после воз-

действия ИИ в дозах 6,5–8,0 Гр и острого цитотоксического синдрома, после введения циклофосфана в дозах 500–1000 мг/кг, не имела статистически значимых различий между опытными группами на 1 и 2 этапах исследования (табл. 4).

Таким образом, в результате анализа экспериментальных данных на 1 и 2 этапах исследования не было установлено различий в клиническом течении и показателях летальности при моделировании костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома, что позволяет считать данные экспериментальные модели взаимозаменяемыми.

### Заключение

В ходе экспериментального исследования в результате однократного воздействия рентгеновским излучением в дозах 6,5; 7,5 и 8,0 Гр и внутривенном введении циклофосфана в дозах 500, 750 и 1000 мг/кг было установлено выраженное повреждающее действие этих факторов, которое сопровождалось быстрым развитием костномозговой формы ОЛБ и цитотоксическим синдромом, приводящим к высокой летальности мышей.

На фоне костномозговой формы ОЛБ, вследствие однократного рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр и после циклофосфана в дозе 500 мг/кг летальность мышей за 30 суток наблюдения составила 60,0 и 53,3% соответственно. В результате воздействия ИИ в дозах 7,5 и 8 Гр летальность достигала 93,3 и 100%, а после однократного введения циклофосфана в дозах 750 и 1000 мг/кг отмечали 100% летальность мышей. Анализ экспериментальных данных показал отсутствие статистически значимых различий посуточной летальности в опытных группах на 1 и 2 этапах исследования.

Средняя продолжительность жизни погибших мышей после воздействия ИИ в дозах 6,5–8,0 Гр и на фоне



острого цитотоксического синдрома, после введения циклофосфана в дозах 500–1000 мг/кг, также не имела статистически значимых различий в опытных группах на 1 и 2 этапах экспериментального исследования.

Цитотоксический эффект в результате воздействия ИИ и циклофосфана сопровождался значительной отрицательной динамикой массы тела — более чем в 1,5 раза при сравнении с исходными значениями и более чем в 2 раза при сравнении с контрольными группами.

Тусклый и грязный цвет шерсти, признаки жидкого стула и алопеции, снижении и отсутствие ориентировочно-исследовательских реакций, общей двигательной активности вплоть до потери позы свидетельствовали о цитотоксическом действии ИИ и циклофосфана. Средний показатель общего функционального состояния мышей в опытных группах уже на 6-е сутки интоксикации был в 1,5 раза ниже по сравнению с контрольными группами. Однако, следует отметить, что общее

функциональное состояние мышей в опытных группах после воздействия ИИ в дозе 6,5 Гр и введения циклофосфана в дозе 500 мг/кг имело тенденцию к восстановлению с 14 суток наблюдения.

Таким образом, полученные экспериментальные данные отражают высокое цитотоксическое действие ИИ и циклофосфана при использовании их в указанных дозах. Данные экспериментальные модели можно использовать как для изучения патофизиологических механизмов цитотоксического действия различных повреждающих факторов, так и с целью решения задач по устранению данного эффекта. Отсутствие различий в клиническом течении и показателях летальности костномозговой формы ОЛБ и острого цитотоксического синдрома позволяет считать данные экспериментальные модели взаимозаменяемыми. Они могут быть использованы для изучения молекулярно-клеточных механизмов коррекции острого цитотоксического действия различных повреждающих факторов как *in vivo*, так и *in vitro*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 6. С. 325–333.
2. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 143. № 3. С. 145–154.
3. Карнищенко Н.Н. Основы биомоделирования. — М.: «Межакадемическое издательство ВПК», 2004, с.513–5223.
4. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. и др. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. — СПб.: Фолиант, 2004.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с
6. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П. Влияние препаратов с противоопухолевой активностью — доксорубицина и циклофосфана — на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4. С. 30–35.
7. Никифоров А.С., Иванов И.М., Свентицкая А.М. и др. Моделирование острого лучевого костномозгового синдрома в эксперименте на мышах // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. № 4. С. 66–71.
8. Штиль А.А. Развитие множественной лекарственной устойчивости как срочный ответ клетки на экзогенные воздействия // Биологические мембраны. 2003. Т. 20. С. 236–243.

© Кокая Георгий Николаевич ( Kkgeo@yandex.ru ), Кокая Анна Александровна ( kann1812@yandex.ru ),

Зацепин Виктор Викторович ( Zatsepin\_vv@mail.ru ), Мухина Ирина Васильевна ( mukchinaiv@mail.ru ),

Мавренков Эдуард Михайлович ( Ehd-Mavrenkov@ya.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»