



ВЛИЯНИЕ КСИЛАЗИН-ЗОЛЕТИЛОВОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИЗЛУЧЕНИЙ С РАЗНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ЛИНЕЙНОЙ ПОТЕРИ ЭНЕРГИИ

Н.С. Стрельникова^{1,*}, О.М. Розанова², Е.Н. Смирнова²,
Т.А. Белякова^{2,3}, Е.А. Кузнецова²

¹ Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН
142281, Российская Федерация, Московская обл., Протвино, ул. Мира, 1Н

² ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, ул. Институтская, 3

³ ФГБУ «Институт физики высоких энергий им. А.А. Логунова Национального исследовательского
центра «Курчатовский институт»
142281, Российская Федерация, Московская обл., Протвино, пл. Науки, 1

Определена выживаемость мышей через 30 дней после воздействия протонов, ионов углерода или рентгеновского излучения в присутствии и отсутствии ксилазин-золетиловой анестезии. Показано, что использованная анестезия способствует увеличению продолжительности жизни мышей в указанный период для фотонов и большинства применённых доз протонов и углерода. Максимальное влияние анестезии наблюдали при облучении ионами углерода (в 3,3 раза), протонами (в 1,7 раза), при рентгеновском излучении (в 1,7–2 раза), что следует учитывать при выборе доз и свидетельствует о специфике сочетанного действия анестезии и физических характеристик излучений.

Ключевые слова: протоны, ионы углерода, рентгеновское излучение, ксилазин-золетиловая анестезия, выживаемость, мыши

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 075-01027-23-01 при частичном финансировании из средств договора НИР № 28/22 между ФТЦ ФИАН и ИТЭБ РАН.

Для цитирования: Стрельникова Н.С., Розанова О.М., Смирнова Е.Н., Белякова Т.А., Кузнецова Е.А. Влияние ксилазин-золетиловой анестезии на выживаемость мышей при воздействии излучений с разными значениями линейной потери энергии. *Биомедицина*. 2024;20(3E):216–220. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-216-220>

Поступила 05.04.2024

Принята после доработки 20.05.2024

Опубликована 01.11.2024

EFFECT OF XYLAZINE/ZOLETIL ANESTHESIA ON THE SURVIVAL OF MICE AFTER EXPOSURE TO RADIATIONS WITH DIFFERENT VALUES OF LINEAR ENERGY TRANSFER

Nataliia S. Strelnikova^{1,*}, Olga M. Rozanova², Helena N. Smirnova²,
Tatiana A. Belyakova^{2,3}, Elena A. Kuznetsova²

¹ Branch "Physical Technical Center", P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences
142281, Russian Federation, Moscow Region, Protvino, Mira Str., 1H

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya Str., 3

³ Institute for High Energy Physics named after A.A. Logunov
of the National Research Centre "Kurchatov Institute"
142281, Russian Federation, Moscow Region, Protvino, Science Sq., 1

The survival of mice was determined 30 days after exposure to protons, carbon ions, or X-rays in the presence and absence of xylazine-zoletil anesthesia. The anesthesia used was shown to increase the lifespan of mice during the specified period for photons and most applied doses of protons and carbon. The maximum effect of anesthesia was observed when irradiated with carbon ions (by 3.3 times), with protons (by 1.7 times), and with X-ray radiation (by 1.7–2 times), which should be taken into account when selecting doses. This indicates the specificity of the combined effect of anesthesia and the physical characteristics of radiation.

Keywords: protons, carbon ion, X-rays, xylazine-zoletil anesthesia, survival, mice

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out as part the state assignment No. 075-013027-23-01 and under partial financial support from the funds of the agreement between the PTC LPI RAS and ITEB RAS No. 28/22.

For citation: Strelnikova N.S., Rozanova O.M., Smirnova H.N., Belyakova T.A., Kuznetsova E.A. Effect of Xylazine/Zoletil Anesthesia on the Survival of Mice after Exposure to Radiations with Different Values of Linear Energy Transfer. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):216–220. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-216-220>

Submitted 05.04.2024

Revised 20.05.2024

Published 01.11.2024

Введение

При терапии рака ускоренными заряженными частицами, требующей высокоточного контроля позиционирования пациентов, особенно детей и пожилых, часто используется анестезия. Разные виды анестезии оказывают существенное действие на многие физиологические параметры, что влияет на результат лечения и радиочувствительность организма [1]. Основная часть исследований влияния анестезии на радиочувствительность проведена с использованием фотонных излучений с низкими значениями линейной потери энергии (ЛПЭ). Поскольку в последнее время всё больше внимания уделяется более эффективной адронной терапии, характеризующейся большими значениями ЛПЭ [3, 4], то для решения практических задач необходимо исследование радиочувствительности

объектов в сочетании с анестезирующими и седативными препаратами в зависимости от доз и качества применяемого излучения.

Целью работы являлось изучение влияния ксилазин-золетиловой анестезии на 30-суточную выживаемость мышей при тотальном облучении протонами, ионами углерода и рентгеновским излучением.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 2-месячных самцах мышей колонии SHK массой тела 30–35 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. План экспериментов был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биобезопасности и биоэтике. Всего было использовано 150 мышей.

Мышей облучали индивидуально в хорошо вентилируемых контейнерах. За 10 мин

до облучения мышам вводили внутривенно комбинацию препаратов ксилазина («Interchemie», Нидерланды) — 0,7 мг/кг и золетила 100 («Virbac», Франция) — 3,4 мг/кг. Препараты и дозы были подобраны на основе литературных данных о составе и механизмах действия соединений, а также биомедицинских результатов, полученных на мышах [2, 5]. Выбранная схема анестезии обеспечивала обездвиживание мышей во время укладки и облучения, 100% выход мышей из наркоза без введения дополнительных антагонистических препаратов и отсутствие гибели животных. Облучение животных пучком протонов с энергией около 100 МэВ в дозах 6,5–8,5 Гр в пике Брэгга (ЛПЭ=2,5±0,7 кэВ/мкм) проводили в ЦКП «Прометеус» ФТЦ ФИАН (Московская обл., Протвино). Облучение мышей моноэнергетическим пучком ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в дозе 6,5 Гр в пике Брэгга (ЛПЭ=39 кэВ/мкм) осуществляли на «Радиобиологическом стенде на углеродном пучке У-70» НИЦ «Курчатовский институт» — ИФВЭ (Московская обл., Протвино). Рентгеновским излучением (РИ) мышей облучали в диапазоне доз 6,0–8,5 Гр на установке РУТ (ЛПЭ=2 кэВ/мкм) в ЦКП «Источники излучения» (ИБК, Московская обл., Пущино).

Влияние анестезии оценивали по динамике гибели и средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших мышей в течение 30 сут. Показатели сравнивали с помощью непараметрических критериев: Гехана — Вилкоксона — для оценки продолжительности жизни животных, логрангового критерия — для сравнения 30-суточной выживаемости. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как видно из результатов, представленных в таблице, облучение мышей РИ в присутствии анестезии приводило к повышению 30-суточной выживаемости при всех

дозах. СПЖ мышей, облучённых в дозе 6,0 Гр с анестезией, составила 20 ± 5 сут, а без анестезии — 13 ± 3 сут, но после облучения в дозах 6,5 и 8,5 Гр не зависела от наличия анестезии и в среднем равнялась 13 ± 5 и 6 ± 3 сут соответственно.

При облучении протонами в дозах 6,5 и 7,5 Гр анестезия не влияла на динамику гибели, характер течения лучевой болезни и СПЖ мышей, но при облучении в дозе 8,5 Гр наблюдалось значительное повышение выживаемости: к 30-м сут выжило 45% животных по сравнению с неанестезированными мышами, где этот показатель был всего 5%. Для РИ и протонов был рассчитан фактор изменения дозы (ФИД) как отношение полудетальных доз при введении модифицирующего вещества и без него. Для определения ЛД_{50/30} использовали пробит-анализ в качестве метода преобразования кривых смертности. Для РИ ФИД=1,13, что свидетельствует о слабом защитном эффекте анестезии при этих дозах для фотонного излучения, а для протонов в пике Брэгга ФИД=0,94, т. е. не выявлено влияния анестезии на радиочувствительность мышей по этому показателю.

При облучении ионами углерода в дозе 6,5 Гр выявлено защитное влияние анестезии на 30-суточную выживаемость мышей: без анестезии к 7-м сут. наблюдалась 100% гибель, а при использовании анестезии 28% животных доживало до 30-х сут. СПЖ мышей не зависела от использования анестезии.

Влияние анестезии на радиационное поражение оценивали также по значениям площади под кривыми, отражающими динамику гибели мышей в течение 30 сут. Максимальный защитный эффект анестезии (в 3,3 раза) проявлялся при облучении мышей ионами углерода в дозе 6,5 Гр; при облучении протонами в дозах 6,5 и 7,5 Гр влияние анестезии на радиочувствительность мышей незначительно, но при облучении самой высокой дозой

Таблица. Влияние ксилазин-золетиловой анестезии на выживаемость мышей в течение 30 сут. после облучения
Table. Effect of xylazine-zoletil anesthesia on the survival rate of mice for 30 days after irradiation

Вид облучения, доза	Количество выживших мышей, %											
	5 сут		10 сут		15 сут		20 сут		25 сут		30 сут	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
РИ 6,0 Гр	100	100	100	88	90	38*	80	18*	70	18*	60	18*
РИ 6,5 Гр	100	95	100	80	60	15*	60	12*	50	5*	40	2*
РИ 8,5 Гр	89	70	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
П 6,5 Гр	100	100	90	100	85	90	85	80	80	70	40*	70
П 7,5 Гр	100	100	90	90	55	50	55	50	45	50	45	40
П 8,5 Гр	100	90	80	70	60	20*	60	15*	50	5	45	5*
¹² C 6,5 Гр	95	20*	35	0*	30	0*	30	0*	28	0	28	0*

Примечания: «+» — с анестезией, «-» — без анестезии, РИ — рентгеновское излучение, П — протоны, ¹²C — ионы углерода. * — $p \leq 0,01$.

Notes: “+” — with anesthesia, “-” without anesthesia, РИ — X-rays, П — protons, ¹²C — carbon ions. * — $p \leq 0.01$.

8,5 Гр выживаемость возрастала в 1,7 раза. Значительное защитное действие анестезии по этому критерию показано и при действии РИ: в 1,7 раза — для доз 6,0 и 8,5 Гр и в 2 раза — для дозы 6,5 Гр.

Заключение

Таким образом, нами было показано, что применение ксилазин-золетиловой анестезии существенно снижает гибель животных при действии рентгеновского излучения и ионов углерода в дозах 6,0–6,5 Гр, а при облучении протонами такой эффект был выявлен только при дозе 8,5 Гр. Эти

факты указывают на многообразие сигнальных путей клеточного и тканевого взаимодействия в отдалённой реализации начальных повреждений при действии ускоренных частиц и фотонов в условиях *in vivo*. Полученные данные имеют практическое значение при внедрении новых методов радиотерапии в ветеринарии, разработке биомедицинских моделей для доклинических испытаний новых источников излучения, а также исследования механизмов сочетанного действия фармакологических веществ и радиации разного качества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гугушвили Б.С., Джанджгава И.М., Кахиани Э.Д., Надареишвили К.Ш., Санеблидзе О.Н., Хурция М.Н. *Радиопротекторы (справочник)*. Тбилиси: Мецниерева, 1987. [Gugushvili B.S., Dzhandzhgava I.M., Kakhiani E.D., Nadareishvili K.Sh., Sanebldize O.N., Khurtsiya M.N. *Radioprotektory (spravochnik)* [Radioprotectors (Handbook)]. Tbilisi: Metsniereva Publ., 1987. (In Russian).
2. Огнева Н.С., Савченко Е.С., Табоякова Л.А. Анестезия самок мышей при хирургической трансплантации эмбрионов. *Биомедицина*. 2021;17(3E): 64–69. [Ogneva N.S., Savchenko E.S., Taboyakova L.A. Anesteziya samok myshyey pri khirurgicheskoy transplantatsii embrionov [Anesthesia of female mice during surgical embryo transfer]. *Biomeditsina* [Journal Biomed]. 2021;17(3E):64–69. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-17-3E-64-69
3. Durante M., Debus J., Loeffler J.S. Physics and biomedical challenges of cancer therapy with accelerated heavy ions. *Nat. Rev. Phys.* 2021;3(12):777–790. DOI: 10.1038/s42254-021-00368-5
4. Vanderwaeren L., Dok R., Verstrepen K., Nuyts S. Clinical progress in proton radiotherapy: Biological unknowns. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):604. DOI: 10.3390/cancers13040604
5. Zhang Y.M., Yu D.X., Yin B.S., Li X.R., Li L.N., Li Y.N., Wang Y.X., Chen Y., Liu W.H., Gao L. Xylazine regulates the release of glycine and aspartic acid in rat brain. *J. Vet. Res.* 2018;62(1):121–128. DOI: 10.1515/jvetres-2018-0017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Стрельникова Наталия Сергеевна*, Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН;
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

Nataliia S. Strelnikova*, Branch “Physical Technical Center”, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

Розанова Ольга Митрофановна, ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН;
e-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Olga M. Rozanova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Смирнова Елена Николаевна, ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН;
e-mail: smirnova.elena04@gmail.com

Helena N. Smirnova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: smirnova.elena04@gmail.com

Белякова Татьяна Анатольевна, ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, ФГБУ «Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»;
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Tatiana A. Belyakova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Institute for High Energy Physics named after A.A. Logunov of the National Research Centre “Kurchatov Institute”;
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Кузнецова Елена Ананьевна, к.б.н., ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН;
e-mail: kuzglu@rambler.ru

Elena A. Kuznetsova, Cand. Sci. (Biol.), Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: kuzglu@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author