

УДК 577.34

## ДИНАМИКА ТЕМПЕРАТУРЫ И МАССЫ ТЕЛА У ОБЛУЧЕННЫХ МЫШЕЙ: ЗАВИСИМОСТИ «ДОЗА–ЭФФЕКТ» И «ВРЕМЯ–ЭФФЕКТ»

© 2022 г. Ю.А. Зрилова\*, \*\*, #, О.В. Никитенко\*, \*\*\*, Т.М. Бычкова\*, \*\*\*, И.М. Парфенова\*, Т.А. Караулова\*, А.А. Иванов\*, \*\*\*,

\*ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Живописная, 46, Москва, 123098, Россия

\*\*Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119991, Россия

\*\*\*ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Россия  
#E-mail: uzrilova@gmail.com

Поступила в редакцию 07.09.2022 г.

После доработки 13.09.2022 г.

Принята к публикации 14.09.2022 г.

В эксперименте на аутбредных мышах-самцах ICR CD-1, облученных в широком диапазоне доз  $\gamma$ -облучения  $^{60}\text{Co}$  от 7.4 до 9.4 Гр, при 30-суточной выживаемости от 100 до 5% исследованы зависимости «доза–эффект» и «время–эффект» показателей температуры и массы тела животных при острой лучевой болезни. В ходе развития острой лучевой болезни уже в латентный период происходит снижение температуры тела, определяемой с помощью дистанционного инфракрасного термометра, на фоне снижения массы тела. Максимальное дозозависимое снижение температуры тела отмечено в разгар лучевой болезни, в период выраженной гибели животных. В восстановительный период отмечена нормализация температуры тела на фоне восстановления массы тела. Показатель температуры тела облученных мышей рассматривается в качестве важного критерия их астенизации и может быть использован как в теоретических, так и в прикладных исследованиях.

*Ключевые слова:* лучевая болезнь, мышцы, инфракрасная термометрия, энергетический потенциал, доза–эффект, время–эффект.

DOI: 10.31857/S0006302922060131, EDN: OAWSHK

В ходе экспериментов на облученных мышах мы обнаружили принципиальное различие в изменении их температуры тела по сравнению с собаками и человеком в ходе острой лучевой болезни [1, 2]. В острый период лучевой болезни у человека и собак отмечено повышение температуры тела, тогда как у мышей обнаружено ее понижение [3]. Динамическое дистанционное измерение температуры тела мышей стало возможным после широкого распространения в медицинской практике ручных инфракрасных термометров и появления отдельных сообщений [4] о применении этих приборов в экспериментальной работе. Как известно [5, 6], важным признаком развития острой лучевой болезни является астенизация, выражающаяся, в частности, в снижении массы тела. В то же время снижение массы тела у мышей приводит к истощению их энергетического потенциала [7], что, в свою очередь, обуславливает невозможность поддержания температуры тела на нормальном уровне.

Целью нашей работы стало сравнение динамики снижения температуры и массы тела у мышей, облученных в широком диапазоне доз радиации. Достижение поставленной цели позволит получить сведения о главных радиобиологических зависимостях: «доза–эффект» и «время–эффект». Полученные при этом данные должны расширить наши представления о роли энергетического потенциала организма животных в патогенезе острого лучевого поражения. Решение этой задачи позволит дать экспериментаторам простой инструмент для объективной оценки уровня астенизации животных в ходе лучевой болезни, а также использовать этот тест для дополнительной характеристики эффективности противолучевых средств.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на аутбредных мышах-самцах ICR CD-1 ( $n = 260$ ) SPF-категории с исход-

**Таблица.** Выживаемость мышей ICR CD-1, облученных  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  и средняя продолжительность жизни павших животных

Группа	Доза облучения, Гр	Число мышей	Выживаемость за 30 суток, %	Средняя продолжительность жизни павших мышей ( $M \pm m$ ), сут
1	7.4	40	100	—
2	7.8	40	98	$20 \pm 0$
3	8.2	40	72	$15 \pm 4$
4	8.6	40	68	$15 \pm 5$
5	9.0	40	18	$14 \pm 2$
6	9.4	40	5	$13 \pm 2$
7	Ложнооблученные	20	100	—

ной массой тела 36–37 г, полученных из Питомника экспериментальных животных РАН (Пушино, Московская обл.).

Мышей содержали на стандартном кормовом рационе *ad libitum* и водопроводной воде в конвенциональных условиях по десять особей в клетке при температуре 20–23°C. Группы облученных ( $n = 40$ ) и ложнооблученных ( $n = 20$ ) животных формировали из равнозначных по массе мышей.

Учет гибели животных проводили ежедневно в течение 30 суток.

Тотальное облучение мышей  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  проводили в специально изготовленной клетке из радиационно-проницаемого материала, по одному животному в ячейке, по десять мышей в клетке, в боковом положении по отношению к направлению излучения источника, в дозах: 7.4, 7.8, 8.2, 8.6, 9.0 и 9.4 Гр, одновременно в течение 406 с, при переменной мощности дозы в зависимости от удаленности клетки с мышами от источника излучения. Контрольных (ложнооблученных) животных помещали в установку без включения источника.

Для определения температуры тела мышей использовали бесконтактный инфракрасный термометр марки GP-300 (Harbin Xiande Technology Development, Китай), диапазон измерений 32.0–42.9°C, точность измерений  $\pm 0.2^\circ\text{C}$ , а также более совершенный термометр модели WF-1000 (B. Well Swiss AG, Швейцария), диапазон измерений 10–50°C, точность измерений  $\pm 0.2^\circ\text{C}$ . Температуру тела у мышей измеряли в области живота ежедневно. Массу тела измеряли на электронных весах SF-400 с ценой деления 1 г.

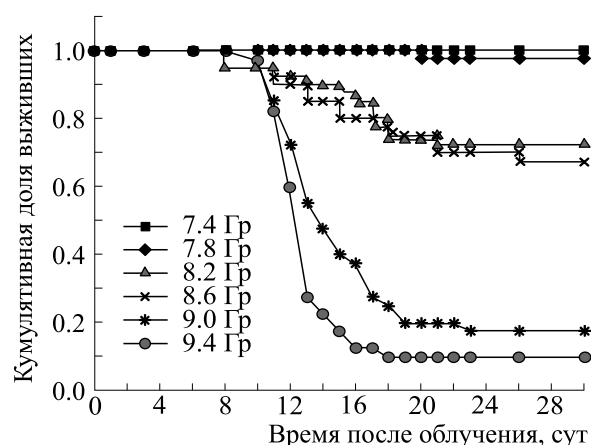
Статистический анализ с определением средней арифметической ( $M$ ), скользящей средней ( $SMA$ ) и средней ошибки ( $m$ ), а также оценка результатов функциональных зависимостей и коэффициента корреляции ( $R^2$ ) проведены с помо-

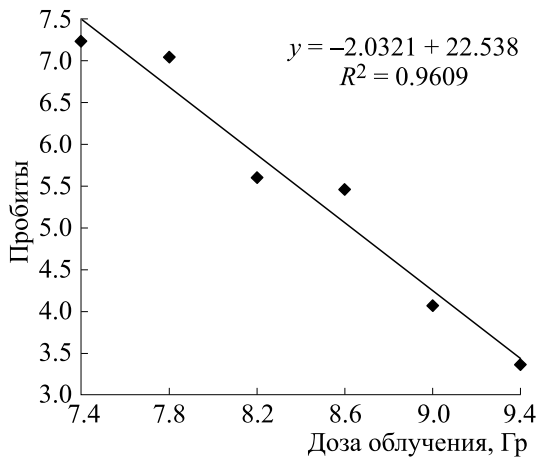
щью вычисления средневзвешенного значения показателей в программе Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о 30-суточной выживаемости облученных мышей и средней продолжительности жизни павших животных показаны в табл. 1, а данные о динамике выживаемости – на рис. 1.

Как видно, по данным в табл. 1 и на рис. 1 видна отчетливая дозовая зависимость по 30-суточной выживаемости облученных мышей и средней продолжительности жизни павших животных. При сопоставлении динамики выживаемости в различных дозовых группах, снижении выживаемости, а также снижении продолжительности жизни павших после облучения животных отчетливо проявляется S-образный характер дозовой зависимости радиобиологических эффектов, подтверждаемый прямолинейной зависимостью

**Рис. 1.** Динамика выживаемости мышей, облученных  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  в разных дозах.



**Рис. 2.** Зависимость «доза–эффект» выживаемости облученных мышей ICR CD-1 (пробиты).

«доза облучения – выживаемость», выраженной в пробитах (рис. 2). Таким образом, выбранный нами диапазон доз облучения и шаговый интервал по дозе облучения 0.4 Гр убедительно описывает зависимость «доза–эффект» по классическим радиобиологическим показателям.

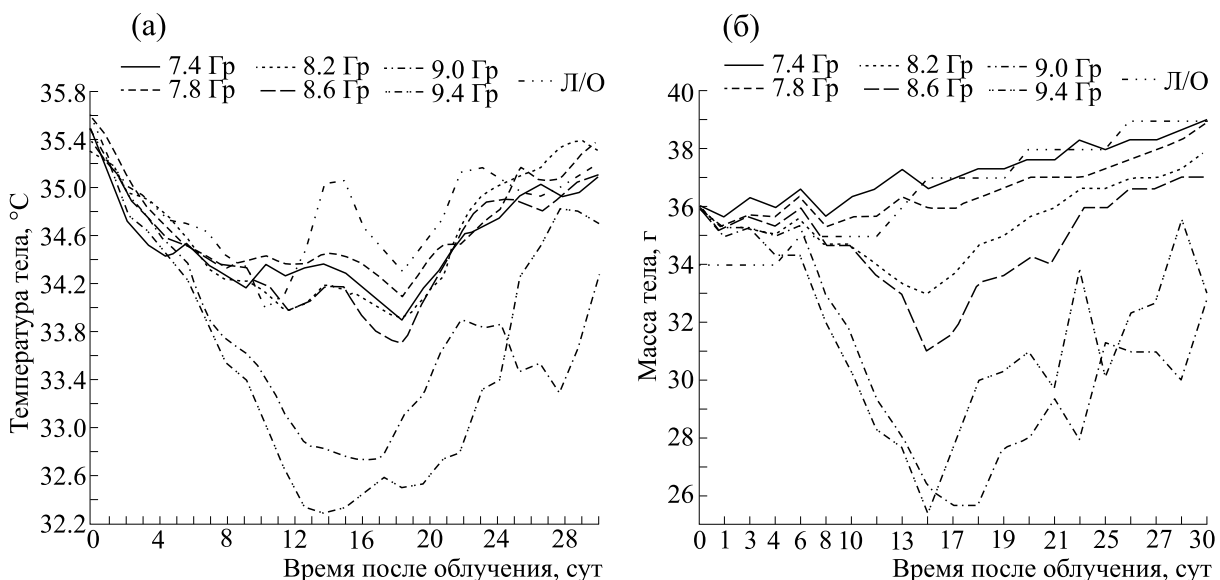
На рис. 3а показана динамика температуры тела мышей в ходе 30-суточного наблюдения. Наибольшее снижение температуры тела мышей отмечается в группах мышей со средней и высокой летальностью (от 8.6 до 9.4 Гр). У мышей, облученных в минимально летальных дозах и нелетальной дозе (от 7.4 до 8.2 Гр), также отмечено снижение температуры тела, однако оно было ме-

нее выражено. В восстановительный период температура тела практически нормализовалась, за исключением группы 9.4 Гр, в которой выжило одно животное.

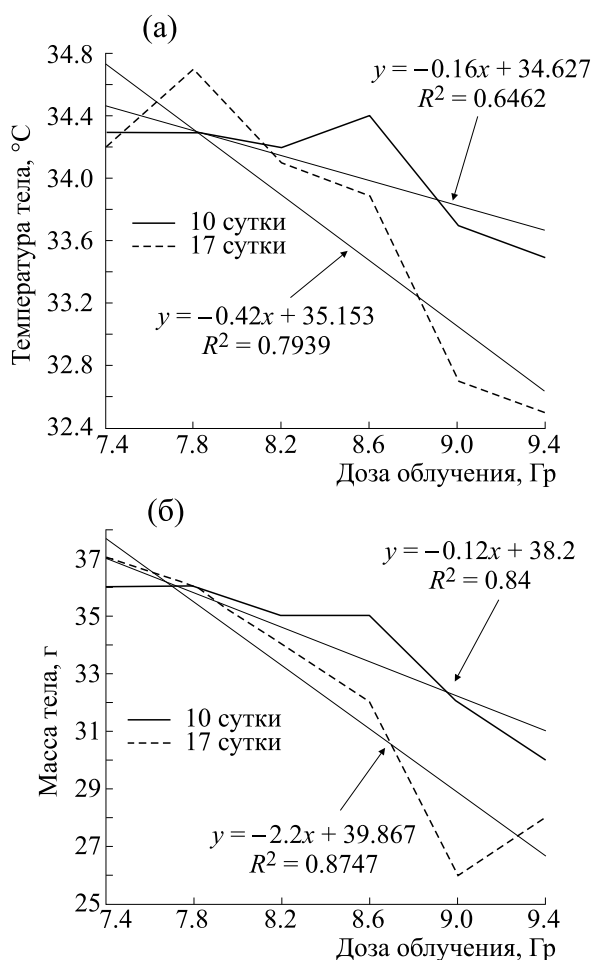
Динамика температуры тела в ходе острой лучевой болезни (рис. 3а) хорошо согласуется с динамикой массы тела у этих животных (рис. 3б). Однако следует отметить, что в восстановительный период наблюдается значительное колебание средней массы тела, проявляющееся в нелогичном временном повышении показателя, что связано с гибелью наиболее слабых животных.

Представление о зависимости «доза–эффект» на десятые и семнадцатые сутки после облучения, т.е. в период разгара острой лучевой болезни, по показателям температуры тела и массы тела дает рис. 4. Как видно на рис. 4а, на десятые сутки после облучения в период, предшествующий массовой гибели животных (рис. 1), отмечается прямая зависимость снижения температуры тела от дозы облучения. Небольшое отклонение от этой закономерности отмечено при дозе 8.6 Гр. По нашему мнению, повышенная температура тела у этих животных может быть связана с развитием оппортунистической инфекции [8] при достаточно высокой сохранности массы тела у этих животных (рис. 4б), т.е. энергетического потенциала.

На семнадцатые сутки после облучения, завершающие период массовой гибели облученных мышей, отмечено временное повышение температуры тела в группе мышей, облученных в дозе 7.8 Гр (рис. 4а), что также может быть обусловлено развитием оппортунистической инфекции на



**Рис. 3.** Динамика температуры тела (а) и массы тела (б) мышей ICR CD-1, облученных  $^{60}\text{Co}$  в дозах: 7.4, 7.8, 8.2, 8.6, 9.0 и 9.4 Гр (скользящая средняя SMA).



**Рис. 4.** Зависимости «доза–эффект» снижения температуры тела (а) и массы тела (б) мышей ICR CD-1 в разгар острой лучевой болезни на десятые и семнадцатые сутки после облучения  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$ . Температура тела ложнооблученных мышей составляла на десятые сутки  $34.4^\circ\text{C}$ , на семнадцатые сутки –  $34.7^\circ\text{C}$ .

фоне достаточного сохранения энергетического потенциала (рис. 4б).

Начиная с дозы 8.2 Гр и до 9.4 Гр отмечено дозозависимое снижение температуры тела до минимальных значений при максимальной дозе облучения. В этот срок отмечена удовлетворительная корреляция между показателями температуры и массы тела (рис. 3а,б). Судя по величине коэффициента корреляции  $R^2$ , падение массы тела, т.е. снижение энергетического потенциала, опережает снижение температуры тела.

Выявленное в наших экспериментах снижение температуры тела мышей в разгар острой лучевой болезни мы склонны объяснить очевидным, судя по катастрофическому снижению массы тела, снижением энергетического потенциала.

Расходы энергетического потенциала на поддержание температуры тела пропорциональны поверхности тела и величине основного обмена. По литературным данным [5] мыши и крысы относятся к видам с высоким уровнем основного обмена – более 100 кал/кг сутки, тогда как человек и собаки имеют основной обмен порядка 30–40 кал/кг сутки. Таким образом, вполне вероятно, что выявленная у мышей температурная реакция будет характерна и для крыс, но не характерна для овец, ослов и обезьян, имеющих низкий основной обмен. Высказанное предположение может стать предметом дополнительного исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышеизложенное, следует заключить, что в диапазоне доз облучения, вызывающих костномозговую форму острой лучевой болезни у мышей, отмечены следующие закономерности.

В период разгара острой лучевой болезни происходит резкое дозозависимое снижение температуры тела мышей.

Максимальное снижение температуры тела облученных мышей совпадает по времени с максимальным снижением их массы тела, что указывает на зависимость температуры тела грызунов от энергетического потенциала.

Показатель температуры тела облученных мышей является важным критерием их уровня астенизации, что может быть использовано для оценки динамики развития лучевой болезни при различных видах облучения, а также эффективности противолучевых средств.

Исходя из полученных данных представляется целесообразным в качестве лечебных средств при острой лучевой болезни применение препаратов, восполняющих энергетический потенциал организма, в частности, аденозинтрифосфат.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты выполнены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Д. Селидовкин и А. В. Барабанова, *Радиационная медицина. Том II. Радиационные поражения человека* (ИздАТ, М., 2001).

2. П. Д. Горизонтов, В. А. Разоренова, М. Ф. Сбитнева и др., Радиационная биология. Радиоэкология, **57** (5), 529 (2017).
3. Ю. А. Зрилова, Т. М. Бычкова, Т. А. Караулова и др., Бюлл. эксперим. биологии и медицины, **173** (5), 643 (2022).
4. Y. Kawakami, R. Sielski, and T. Kawakami, J. Visual. Exp., (139), e58391 (2018).
5. Н. Г. Даренская, *Радиационная медицина. Том I. Теоретические основы радиационной медицины* (ИздАТ, М., 2004).
6. K. Tanigawa, J. Radiat. Res., **62** (1), i15-i20 (2021).
7. J. Terrien, M. Perret, and F. Aujard, Front. Biosci. (Landmark Ed.), **16** (4), 1428 (2011).
8. В. Н. Мальцев, *Количественные закономерности радиационной иммунологии* (Энергоиздат, М., 1983).

## Dynamics of Temperature and Body Weight in Irradiated Mice: the Dose–Effect and Time–Effect Relationships

**Yu.A. Zrilova<sup>\*, \*\*</sup>, O.V. Nikitenko<sup>\*, \*\*\*</sup>, T.M. Bychkova<sup>\*, \*\*\*</sup>, I.M. Parfenova<sup>\*</sup>,  
T.A. Karaulova<sup>\*</sup>, and A.A. Ivanov<sup>\*, \*\*\*</sup>**

*\*A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
Zhivopisnaya ul. 46, Moscow, 123098 Russia*

*\*\*\*N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia*

*\*\*\*Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007 Russia*

In an experiment on outbred male ICR CD-1 mice irradiated at a wide range of doses of gamma irradiation  $^{60}\text{Co}$  from 7.4 to 9.4 Gy with a 30-day survival rate from 100 to 5%, the dose-effect and time-effect relationships in relation to animals' temperature and body mass index during acute radiation sickness were studied. The latent phase of acute radiation sickness is already related to a decrease in body temperature, which is determined using a remote infrared thermometer, in presence of body weight loss. A maximum dose-dependent fall in body temperature was observed in the critical phase of acute radiation sickness, when animals die in large numbers. In the recovery phase, body temperature returned to normal with subsequent body weight gain. Body temperature of irradiated mice is considered as an important criterion for their asthenia and can be used both in theoretical and applied studies.

*Keywords: radiation sickness, mice, infrared thermometry, energy potential, dose–effect, time–effect*