

УДК 577.3:599.323.4

РАДИОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЦЕРИЯ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ СРЕДНИМИ И ЛЕТАЛЬНЫМИ ДОЗАМИ ИОНОВ УГЛЕРОДА

© 2022 г. Член-корреспондент РАН В. Е. Балакин¹, О. М. Розанова², Е. Н. Смирнова², Т. А. Белякова^{1,*}, Н. С. Стрельникова¹, А. В. Смирнов¹, А. Г. Васильева³

Поступило 20.07.2022 г.

После доработки 17.08.2022 г.

Принято к публикации 20.08.2022 г.

Представлены данные исследования радиопротекторных свойств наночерия ($n\text{CeO}_2$) при тотальном облучении мышей ионами углерода в средних и летальных дозах по микроядерному тесту и критерию 30 суточной выживаемости. Значительный защитный эффект $n\text{CeO}_2$ при облучении в средних дозах наблюдался при пероральном введении в течение 5 сут до облучения, т.е. при длительном профилактическом применении. В отличие от результатов МЯ-теста данные по выживаемости мышей показывают отсутствие защитного действия $n\text{CeO}_2$ при пероральном введении. При инъекциях как $n\text{CeO}_2$, так и физиологического раствора за 24 ч до или сразу после облучения радиопротекторный эффект выявлен с помощью обоих использованных методов. Полученные данные выявили зависимость наблюдаемых эффектов от способов и времени введения $n\text{CeO}_2$, влияния растворителя, уровня доз и качества излучения, а также демонстрируют возможность использования препаратов наночерия для защиты организмов от излучений с высокими значениями ЛПЭ и важность дальнейших исследований радиозащитных свойств новых наноматериалов.

Ключевые слова: наночастицы черия, ионы углерода, микроядра, выживаемость, мыши

DOI: 10.31857/S2686738922060038

В последнее десятилетие активно исследуются особенности биологического действия тяжелых заряженных частиц на организм [1]. Благодаря активному внедрению методов лучевой терапии с использованием высокоэнергетических протонов и ионов углерода были достигнуты значительные успехи в лечении резистентных злокачественных новообразований [2, 3]. Специфика действия тяжелых заряженных частиц позволяет повышать дозы облучения опухоли, значительно увеличивая биологически эффективную дозу, снижая при этом дозу облучения близко расположенных критических органов и здоровых тканей [4]. В последние годы продолжается планирование длительных экспедиций в дальний космос, при которых экипажи будут постоянно подвер-

гаться воздействию галактического космического излучения (ГКИ), в спектре которого преобладают (85–90%) высоко заряженные протоны с энергией 100 МэВ, а также ионы углерода и железа, которые за счет высоких значений линейной передачи энергии (ЛПЭ) обладают высокой биологической эффективностью. Вклад ГКИ на околоземной орбите на высоте 400 км составляет около 50% от суммарной дозы от всех источников космической радиации, а при межпланетных миссиях может достигать 75%. В связи с этим актуальным остается поиск новых радиопротекторов, которые бы защищали здоровые ткани и организмы от генотоксического действия высокоэнергетических частиц, к которым относятся тяжелые ионы, нейтроны и протоны со значениями ЛПЭ > 4 кэВ/мкм. К настоящему моменту известно, что многие радиопротекторы достаточно эффективны при действии фотонных излучений, но не проявляют своих свойств при облучении биологических объектов частицами с высокими значениями ЛПЭ [5]. Это объясняется не только спецификой физического взаимодействия частиц с веществом и распределением дозы в мишени, но и резко различающимися молекулярными механизмами индукции повреждений в клетках, способов их репарации и путями формирования отдаленных эффектов. Современный ра-

¹ Филиал “Физико-технический центр” Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института им. П.Н. Лебедева Российской академии наук, Протвино, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пуцзино, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение “Институт физики высоких энергий имени

А.А. Логунова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия

*e-mail: belyakovata@lebedev.ru

диопротектор должен быть нетоксичным, эффективным в широком диапазоне доз при разных режимах введения не только до облучения, но и после; длительно действовать и желателно при неинвазивных методах введения, иметь хорошо изученную динамику распределения в организме. Большинство изученных радиопротекторов оказывают эффективное действие при применении их в субтоксических дозах при внутривенном или внутрибрюшинном введении в короткое время 10–30 мин до облучения и требуют специфических растворителей [6]. В последнее время успешное развитие технологий привело к синтезу наноматериалов, которые используются не только для эффективных систем доставки лекарств и улучшения биологической доступности препаратов, но и открывают возможности поиска новых радиопротекторов, поскольку некоторые наночастицы благодаря своему строению и механизмам действия обладают радиозащитными свойствами [7]. В недавних исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что низкие дозы наночастиц оксида церия (nCeO_2) демонстрируют значительный антиоксидантный потенциал с очень низкой токсичностью [8]. В работе [9] при исследовании *in vivo* токсичности наночастиц диоксида церия размером 3–5 нм при внутрибрюшинном введении в течение 4 дней концентраций 0.135, 1.35, 13.5 и 135 мг/кг в течение 21 дня не наблюдалось гибели животных и каких-либо побочных эффектов, а при вскрытии животных не обнаружено патологий органов. В этой же работе показано, что введение за 15 мин до облучения наночастиц диоксида церия в концентрации 0.00001 мг/кг в качестве радиопротектора является более эффективным, чем радиозащитный препарат амифостин в дозе 150 мг/кг, который широко применяется в клинической практике. При наблюдении после фракционированного облучения в суммарной дозе 30 Гр за гибелью животных, которые были обработаны наночерием или амифостином, было обнаружено, что 50% мышей выживали в группе при введении наночерия к 225 сут, в облученной группе к 132 сут, а половина мышей, обработанные амифостином, погибали уже к 81 сут. Фармакокинетика nCeO_2 в экспериментах на животных достаточно хорошо изучена, хотя публикаций на эту тему среди общего количества работ по биомедицинскому применению препарата немного. При внутривенном введении цитрат-стабилизированный наночерий (4 нм, 10 мг/кг) в течение 0.5 ч обнаруживается в мозге, сердце, почках, печени и селезенке, затем его концентрация уменьшается или увеличивается в зависимости от органа при наблюдении до 24 ч [10]. Для nCeO_2 показана критическая зависимость распределения и времени выведения в разных тканях организма как от характеристик самого препарата, его дозы, так и способа, и места введения и даже линии жи-

вотного [10]. В обзоре [11] были суммированы экспериментальные данные по биокинетике nCeO_2 , полученные при различных путях воздействия в широком диапазоне доз (6–750 мг/кг) и размеров частиц (3–55 нм), в разных органах и тканях крыс. На основе этих данных была создана модель фармакокинетики при внутривенном введении цитрат-стабилизированного наночерия с размером частиц 30 нм, которая была калибрована до размера частиц 5 нм, модифицирована и проверена также для ингаляционного, орального, внутривенного и интратрахеального введения препарата. Авторы отмечают, что модель адекватно описывает кинетику nCeO_2 в различных тканях при внутривенном введении, но с трудностью предсказывает его распределение при других способах введения из-за крайне низких концентраций в тканях ниже порога определения. Было предложено несколько возможных механизмов защитного действия nCeO_2 при воздействии фотонного излучения [12, 13], и, гипотетически, некоторые из этих механизмов могут участвовать и при действии излучений с высокими значениями ЛПЭ.

Мы предположили, что nCeO_2 является перспективным соединением для исследования защитных нормальных клеток *in vivo* на мышах при действии ускоренных ионов углерода с энергией 400 МэВ/нуклон. Для исследования протекторных свойств nCeO_2 в условиях *in vivo* были выбраны методы, обладающие высокой генотоксической чувствительностью, отражающие краткосрочные реакции стволовых клеток органов кроветворения и иммунитета при разных уровнях доз облучения: микроядерный тест (МЯ-тест) выявляет реакцию стволовых клеток костного мозга на низкие и средние дозы радиации, которые отражают дозовые нагрузки от ГКИ и при ионной терапии; а также тест на выживаемость животных при облучении в летальных дозах, который характеризует системный ответ тканей и органов организма в отдаленные сроки после облучения.

Эксперименты проводили на 8–9-недельных самцах аутбредных мышей колонии SHK (31–35 г, $n = 155$), которых разводили и содержали в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН (Пушино, Россия) [14]. Протокол экспериментов был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биобезопасности и биоэтике (протокол № 26 от 09.02.2021).

В работе использовали водный золь нанокристаллического оксида церия (nCeO_2), стабилизированный цитрат-ионами [15]. Согласно данным электронной микроскопии полученный золь состоял из слабоагрегированных частиц CeO_2 размером 3–4 нм, имеющих форму, близкую к изотропной. Концентрация наночастиц CeO_2 в золе определялась по условиям синтеза и составляла 0.01 М, рН золя nCeO_2 находился в диапазоне

7.2–7.4. На основе наших предыдущих работ по изучению радиозащитного действия наноцерия на клеточных культурах и животных [13] и рекомендаций по особенностям изучения общетоксического действия лекарственных средств и средств медицинского назначения, содержащих наночастицы [16], наноцерий ресуспендировали в физиологическом растворе (ФР) (0.9% раствора NaCl) непосредственно перед введением животным, которым вводили раствор $n\text{CeO}_2$ (10^{-6} М) из расчета 8.3 нМ на грамм веса. Использовали несколько схем введения $n\text{CeO}_2$ и ФР: 1) внутрибрюшинная инъекция (в/б) в объеме 0.1 мл за 24 ч до облучения, 2) пероральное введение (per os) в объеме 0.1 мл ежедневно в течение 5 дней до облучения; 3) внутрибрюшинная инъекция (0.1 мл) сразу после облучения.

Облучение ионами углерода осуществлялось моноэнергетическим пучком с энергией на выходе ускорителя 400 МэВ/нуклон на установке “Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70” НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ (г. Протвино). Животных облучали тотально в модифицированном пике Брэгга шириной 30 мм в водном фантоме, каждую мышшь помещали в хорошо вентилируемый контейнер и попарно располагали в воздушной камере, перпендикулярно направлению пучка. Профили пучка и равномерность поперечного облучения контролировали радиохромной пленкой ЕВТ-3 (GafChromic, США).

Генотоксическое действие $n\text{CeO}_2$ и ионного излучения оценивали в клетках костного мозга мышшь ($n = 55$) по появлению полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), содержащих микроядра (МЯ), после облучения в дозе 1.5 Гр. Через 28 ч после облучения мышшь эвтаназировали декапитацией и готовили цитологические препараты костного мозга. Время было выбрано с учетом радиационной задержки клеточного деления для фиксации максимального уровня повреждений клеток костного мозга [17]. На каждую экспериментальную точку использовали 5 животных, анализировали не менее 2000 ПХЭ на мышшь [16].

Радиозащитный эффект при разных режимах введения $n\text{CeO}_2$ животным определяли после облучения ионами углерода в дозе 6.5 Гр. Мыши были разделены на группы по 10–30 особей. В течение месяца ежедневно регистрировались гибель животных, их вес и количество потребляемой воды и пищи. По итогам наблюдения были определены 30-суточная выживаемость, динамика гибели и средняя продолжительность жизни (СПЖ) погибших мышшь.

При статистической обработке результатов по МЯ-тесту вычисляли стандартную ошибку среднего, а сравнение между контрольными и опытными группами проводили по критерию Стьюдента. Показатели выживаемости мышшь сравни-

вали с помощью непараметрических критериев: Гехана-Вилкоксона для оценки продолжительности жизни погибших от облучения животных и логрангового критерия для сравнения 30-суточной выживаемости. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

В табл. 1 представлена зависимость выхода ПХЭ с МЯ в костном мозге мышшь от способов и времени введения $n\text{CeO}_2$ при облучении ионами углерода в дозе 1.5 Гр. С помощью МЯ-теста было выявлено отсутствие генотоксичности наноцерия в выбранной концентрации при однократном внутрибрюшинном и ежедневном введении per os в течение 5 дней. При оценке противолучевой эффективности $n\text{CeO}_2$ было выявлено значительное снижение цитогенетического повреждения во всех вариантах применения как $n\text{CeO}_2$, так и ФР, относительно облученного контроля. Ранее нами было показано, что при внутрибрюшинном и внутривенном введении мышсам $n\text{CeO}_2$ также наблюдался радиозащитный эффект при действии рентгеновского излучения в дозе 1.5 Гр, однако ФР за 15 мин или 24 ч до облучения не влиял на величину цитогенетического повреждения в клетках костного мозга [13].

Для оценки эффективности препаратов по критерию фактора изменения дозы (ФИД) использовали дозовую зависимость выхода ПХЭ с МЯ в контроле в диапазоне доз 0–1.5 Гр ионного облучения, для которой был проведен регрессионный анализ: $y = 0.4 + 4.9x$, где y – % ПХЭ с МЯ; x – доза облучения (Гр) (рис. 1). Значение ФИД получали отношением поглощенной дозы 1.5 Гр к расчетной равноэффективной дозе в контроле (табл. 1).

Значительный защитный эффект наноцерия (ФИД = 2.59) в отличие от ФР (ФИД = 1.50) наблюдался при пероральном введении в течение 5 сут до облучения, т.е. при длительном профилактическом применении. При количественной оценке радиопротекторных свойств в радиобиологии принято считать, что препарат или способ защиты является эффективным, если величина ФИД больше 1.2. Известно, ФИД наиболее мощных из известных радиопротекторов цистамина и препарата Б-190 составляет величины 1.3–1.5 [18].

Облучение мышшь ионами углерода в летальной дозе 6.5 Гр вызывало резкое развитие желудочно-кишечной формы острой лучевой болезни и уже на 3 сут после облучения регистрировали гибель 40% животных контрольной группы при потере веса до 30%, а на 7 сут наблюдали 100% гибель животных.

В период развития острой лучевой болезни во всех группах наблюдались прогрессивное снижение массы тела животных и угнетение двигательной активности. Наиболее резкое изменение веса наблюдалось в экспериментальных группах при

Таблица 1. Зависимость выхода ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей, облученных ионами углерода в дозе 1.5 Гр, от способов и времени введения нСеО₂

Условия воздействия	Число животных	% ПХЭ с МЯ	Равноэффективная доза в контроле, Гр	ФИД
контроль	10	0.40 ± 0.12	—	—
нСеО ₂ (в/б)	5	0.65 ± 0.06	—	—
нСеО ₂ (per os)	6	0.48 ± 0.07	—	—
0.9% NaCl (в/б)	5	0.39 ± 0.02	—	—
1.5 Гр	5	8.16 ± 0.96	—	—
нСеО ₂ (per os) через 24 ч + 1.5 Гр	5	3.23 ± 0.70*	0.58	2.59
0.9% NaCl (per os) через 24 ч + 1.5 Гр	5	5.30 ± 0.35*	1.00	1.50
нСеО ₂ (в/б) через 24 ч + 1.5 Гр	5	3.58 ± 0.43*	0.65	2.31
0.9% NaCl (в/б) через 24 ч + 1.5 Гр	5	2.75 ± 0.51*	0.48	3.13
1.5 Гр через 15 мин + нСеО ₂ (в/б)	5	4.18 ± 0.82*	0.77	1.95
1.5 Гр через 15 мин + 0.9% NaCl (в/б)	5	3.93 ± 0.71*	0.72	2.10

* $p \leq 0.05$ по сравнению с 1.5 Гр ¹²C. Значение ФИД было вычислено с помощью регрессионного анализа. В/б — внутривенное введение, per os — пероральное введение, ПХЭ — полихроматофильные эритроциты, МЯ — микроядра.

введении растворов per os, которое не отличалось от только облученной группы. При введении растворов в/б 30% потеря веса регистрировалась на 8–12 сут после облучения. К 24-м сут масса выживших мышей восстанавливалась и изменения составляли 10–20% от первоначального веса (рис. 2 а). Среди исследованных схем наиболее эффективными оказались инъекции нСеО₂ и ФР, при которых наблюдали защиту от тяжелого течения кишечной формы, и сдвиг основной гибели животных к 10–16 сут в период костномозгового

синдрома. При инъекции нСеО₂ и ФР за 24 ч до облучения 30 сут выживаемость составила 31% и 30%, а при инъекции растворов сразу после облучения — 20 и 10% соответственно; при введении растворов per os продолжительность жизни составляла 10 сут и различий в выживаемости животных не было (рис. 2 б). СПЖ погибших мышей в группах, получивших инъекцию растворов, достоверно отличалась от контрольной группы, и для всех групп составила 14 ± 2 сут по сравнению с 6 ± 2 сут в только облученной группе. СПЖ погибших животных при введении растворов per os составило 8 ± 3 сут. Полученные результаты по выживаемости мышей показывают отсутствие защитного действия нСеО₂ на фоне ФР: оба раствора при инъекциях за 24 ч до или сразу после облучения приводили к значительному снижению гибели животных и изменению динамики течения острой лучевой болезни за счет смягчения повреждений желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, полученные результаты показали, что введение нСеО₂ мышам per os до облучения ионами углерода в терапевтической дозе 1.5 Гр значительно снижает уровень цитогенетических повреждений в наиболее чувствительных клетках костного мозга, что свидетельствует о высокой радиозащитной эффективности профилактического применения нСеО₂ при неинвазивном способе введения. В отличие от результатов МЯ-теста данные по выживаемости мышей показывают отсутствие защитного действия нСеО₂ при пероральном введении. При инъекциях как нСеО₂, так и ФР, за 24 ч до или сразу после облучения радиопротекторный эффект был выявлен обоими тестами. Данные показали зависимость биологических эффектов нСеО₂ от длительности и способа введения, влияния растворителя, а также уровня доз облучения и качества излучения. Следует отметить, что в нашей работе с использо-

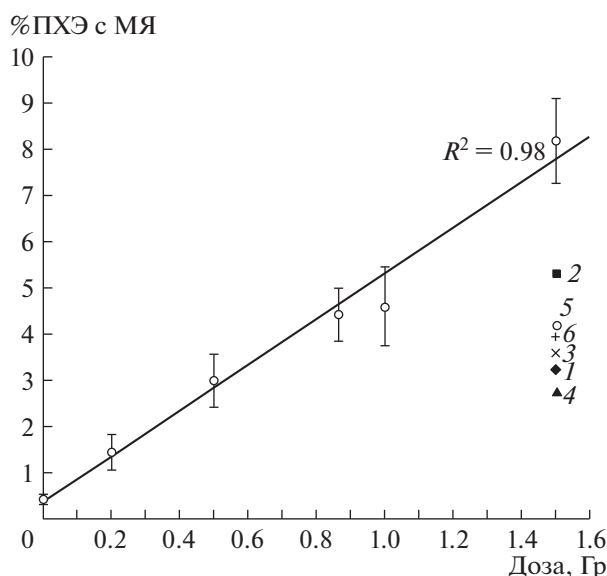


Рис. 1. Дозовая зависимость выхода полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей после облучения ионами углерода в диапазоне 0–1.5 Гр и при различных вариантах введения нСеО₂ и ФР при дозе облучения 1.5 Гр: 1 — per os нСеО₂; 2 — per os 0.9% NaCl; 3 — в/б нСеО₂ за 24 ч до облучения; 4 — в/б 0.9% NaCl за 24 ч до облучения; 5 — в/б нСеО₂ сразу после облучения; 6 — в/б 0.9% NaCl сразу после облучения.

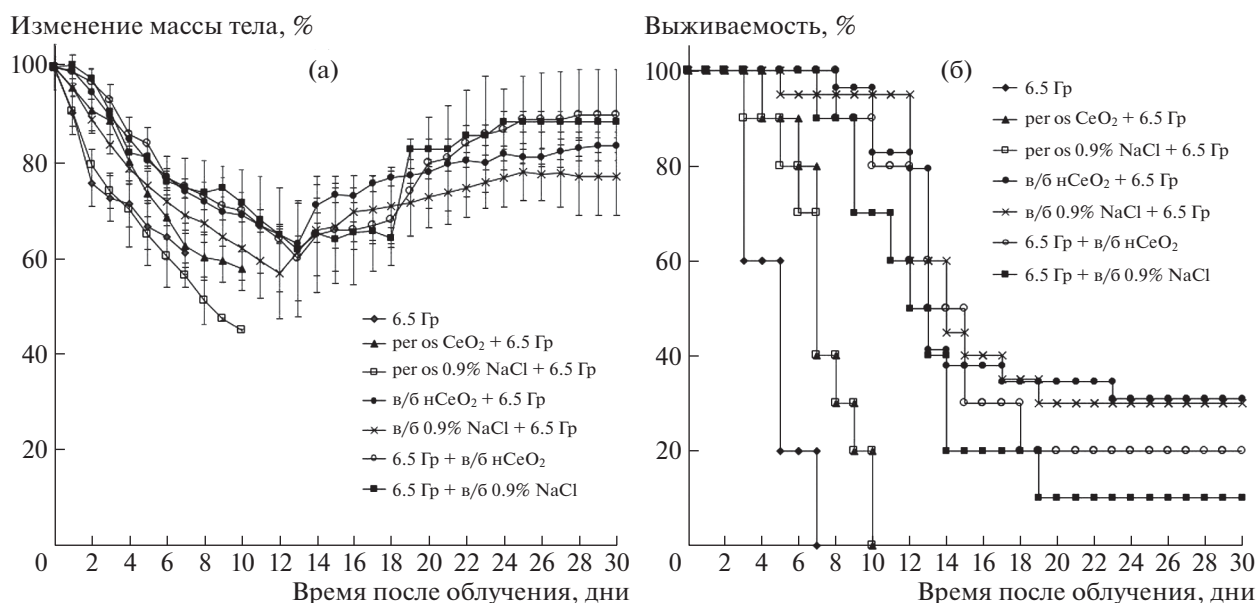


Рис. 2. Изменение массы тела (а) и динамика гибели (б) мышей после тотального облучения ионами углерода в дозе 6.5 Гр при различных вариантах введения нCeO₂ и ФР.

ванием ионов углерода выявлен радиозащитный эффект ФР при некоторых режимах введения, в отличие от данных [10] на мышах при внутривенном введении ФР за 15 мин до или после облучения рентгеновскими лучами. В ряде работ исследователи указывали на существенное влияние ФР на различные биологические эффекты [19], а также режима и способа введения нCeO₂, типа тканей и даже линии животных при исследовании воздействий, приводящих к острому окислительному стрессу [10]. В связи с этим актуальной остается проблема подбора адекватных методов и животных моделей для доклинических исследований наноматериалов в условиях *in vivo* [16, 20]. Полученные данные демонстрируют принципиальную возможность использования препаратов наночерия для защиты от действия низких и высоких доз излучений с высокими значениями ЛПЭ и перспективность дальнейших исследований новых наноматериалов и способов их введения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю благодарность Зав. Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН А.Л. Попову за предоставленный препарат нанокристаллического оксида церия и интерес к нашим исследованиям.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа по исследованию радиозащитного действия наночерия при облучении мышей средними и летальными дозами ионов углерода выполнена в рамках фундаментальных научных исследований по темам, которые соответствуют ГЗ № 075-00381-21-00 (ИТЭБ РАН) и частичной финансовой поддержке договора НИР с ФТЦ ФИАН № 07/21.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных при выполнении работы были соблюдены. Исследования проводили в соответствии с требованиями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (Federation of European laboratory animal science association, FELASA), а план экспериментов был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биологической безопасности и биоэтике (протокол № 26/2021 от 09.02.2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tinganelli W., Durante M.* Carbon Ion Radiobiology // *Cancers (Basel)*. 2020. V. 12. № 10. P. 3022.
2. *Grau C., Durante M., Georg D., et al.* Particle therapy in Europe // *Mol. Oncol.* 2020. V. 14. № 7. P. 1492–1499.
3. *Seidensaal K., Mattke M., Haufe S., et al.* The role of combined ion-beam radiotherapy (CIBRT) with protons and carbon ions in a multimodal treatment strategy of inoperable osteosarcoma // *Radiother. Oncol.* 2021. V. 159. P. 8–16.
4. *Thomas H., Timmermann B.* Paediatric proton therapy // *Br. J. Radiol.* 2020. V. 93. № 1107. P. 20190601.
5. *Cortese F., Klokov D., Osipov A., et al.* Vive la radiorésistance!: converging research in radiobiology and biogerontology to enhance human radioresistance for deep space exploration and colonization // *Oncotarget*. 2018. V. 9. № 18. P. 14692–14722.

6. *Vasun M.B.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиозэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
7. *Xie J., Wang C., Zhao F., et al.* Application of Multifunctional Nanomaterials in Radioprotection of Healthy Tissues // *Adv. Healthc. Mater.* 2018. V. 7. № 20. P. 1800421.
8. *Stephen Inbaraj B., Chen B.H.* An overview on recent in vivo biological application of cerium oxide nanoparticles // *Asian J. Pharm. Sci.* 2020. V. 15. № 5. P. 558–575.
9. *Colon J., Herrera L., Smith J., et al.* Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles // *Nanomedicine.* 2009. V. 5. № 2. P. 225–231.
10. *Yokel R.A., Tseng M.T., Butterfield D.A., et al.* Nanoceria distribution and effects are mouse-strain dependent // *Nanotoxicology.* 2020. V. 14. № 6. P. 827–846.
11. *Carlander U., Moto T.P., Desalegn A.A., et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoceria systemic distribution in rats suggests dose- and route-dependent biokinetics // *International journal of nanomedicine.* 2018. V. 13. P. 2631–2646.
12. *Popova N.R., Popov A.L., Ermakov A.M., et al.* Ceria-Containing Hybrid Multilayered Microcapsules for Enhanced Cellular Internalisation with High Radioprotection Efficiency // *Molecules.* 2020. V. 25. № 13. P. 2957.
13. *Popov A.L., Zaichkina S.I., Popova N.R. et al.* Radioprotective effects of ultra-small citrate-stabilized cerium oxide nanoparticles in vitro and in vivo // *RSC Advances.* 2016. V. 6. № 108. P. 106141–106149.
14. *Smith J.A., van den Broek F.A., Martorell J.C., et al.* Principles and practice in ethical review of animal experiments across Europe: summary of the report of the FELASA working group on ethical evaluation of animal experiments // *Laboratory Animals.* 2007. V. 41. № 2. P. 143–160.
15. *Ivanova O.S., Ivanov V.K., Shcherbakov A.B., et al.* One-stage synthesis of ceria colloid solutions for biomedical use // *Doklady Chemistry.* 2011. V. 437. № 2. P. 103–106.
16. *Дурнев А.Д., Арзамасцев Е.В., Бухман В.М., и др.* Особенности изучения общетоксического действия лекарственных средств и средств медицинского назначения, содержащих наночастицы. В кн.: Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. С. 25–34.
17. *Заичкина С.И., Кондакова Н.В., Розанова О.М., и др.* Тестирование противолучевого действия биологически активных веществ в диапазоне средних и малых доз облучения с использованием цитогенетического показателя – микроядерного теста // *Химико-фармацевтический журнал.* 2004. Т. 38. № 8. С. 405–410.
18. *Vasun M.B.* Противолучевые лекарственные средства. М.: Российская медицинская академия последипломного образования; 2010.
19. *Head K., Snidvongs K., Glew S., et al.* Saline irrigation for allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. V.6. № 6. CD012597. Published 2018 Jun 22.
20. *Kazimirova A., Baranokova M., Staruchova M., et al.* Titanium dioxide nanoparticles tested for genotoxicity with the comet and micronucleus assays in vitro, ex vivo and in vivo // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2019. Vol. 843. P. 57–65.

RADIOPROTECTIVE EFFECT OF NANOCERIUM BY IRRADIATION OF MICE WITH CARBON IONS IN MEDIUM AND LETHAL DOSES

Corresponding Member of the RAS V. E. Balakin^a, O. M. Rozanova^b, E. N. Smirnova^b, T. A. Belyakova^{a,#}, N. S. Strelnikova^a, A. V. Smirnov^a, and A. G. Vasilyeva^c

^aBranch “Physical-Technical Center” of P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Protvino, Russian Federation

^bInstitute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

^cInstitute for High Energy Physics named by A.A. Logunov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Protvino, Russian Federation

[#]e-mail: belyakovata@lebedev.ru

The data of the study of the radioprotective properties of nanocerium (nCeO₂) after total irradiation of mice with carbon ions in medium and lethal doses according to the micronucleus test and the criterion of 30-day survival are presented. A significant protective effect of nCeO₂ upon irradiation at medium doses was observed at per os introducing for 5 days before irradiation, that is, with long-term prophylactic use. Mice survival data show no protective effect of per os introducing nCeO₂ in contrast to micronucleus test results. The radioprotective effect was observed with injections of both nCeO₂ and saline solution 24 h before or immediately after irradiation for both methods used. The data obtained revealed the dependence of the observed effects on the mode and time of nCeO₂ introducing, the influence of the solvent, the level of doses and the quality of radiation, and also demonstrate the possibility of using nanocerium preparations to protect organisms from radiation with high LET values and the importance of further studies of the radioprotective properties of new nanomaterials.

Keywords: cerium nanoparticles, carbon ions, micronucleus, survival, mice