
ДИСКУССИЯ

УДК 57.084.1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИПОБИОЗА КАК МЕТОДА УВЕЛИЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ У КРЫС

© 2025 г. А. Ф. Макаров*, М. А. Котский,

А. А. Тоньшин, И. В. Бухтияров

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова”,
проспект Буденного, дом 31, г. Москва, 105275 Россия*

**E-mail: post@iriioh.ru*

Поступила в редакцию 13.02.2025 г.

После доработки 12.11.2025 г.

Принята к публикации 12.11.2025 г.

Для подтверждения эффективности искусственного гипобиоза в качестве способа превентивной защиты живого организма от ионизирующего излучения было осуществлено настоящее экспериментальное исследование. Работа проведена на самцах крыс, разделенных на две группы — опытную и контрольную. Животным опытной группы осуществляли индукцию искусственного гипобиоза с помощью внутримышечных инъекций фармсубстанции α -метилдопа (Methyldopa; CAS: 555-30-6). Всем животным обеих групп осуществляли моделирование острой лучевой болезни. Радиационное облучение проводилось на гамма-облучательной установке ГУТ-200М, источники ГИК-7-4 на основе кобальта-60. Величина поглощенной дозы составляла 9.5 ± 0.1 Гр. Затем животным ежедневно проводили измерение массы тела, фиксировали сроки прекращения потери и начала набора массы тела, а также сроки гибели. Полученные в исследовании результаты показали, что гибель 50% лабораторных животных, облученных в состоянии искусственного гипобиоза, происходит в 1.4 раза позже по сравнению с контролем; искусственный гипобиоз предотвращает гибель 50% животных при поглощенной дозе ионизирующего излучения 9.5 Гр (летальность 100% в контрольной группе); у выживших животных с 18-х суток наблюдения отмечается появление периодов набора массы тела.

Ключевые слова: искусственный гипобиоз, гипометаболическое состояние, искусственная спячка, радиорезистентность, радиозащита, острая лучевая болезнь

DOI: 10.7868/S3034590125060054

Развитие человечества сталкивает его с новыми вызовами, одним из которых является ионизирующее излучение, следующее нога в ногу с самыми важными отраслями — наукой, медициной, энергетикой, космонавтикой, военно-промышленным комплексом — и являющееся одним из наиболее опасных факторов, с которыми сталкивается человеческий организм. Разработка средств защиты от ионизирующего излучения является одной из главных проблем, имеющей как фундаментальное, так и прикладное значение для биологии и медицины. Главное значение для предотвращения радиационного поражения имеют профилактические меры, направленные на максимальное ограждение организма от ионизирующего излучения. Однако, как показала история, высокая проникающая способность, молниеносность и масштабы распространения

радиации не оставляют никаких шансов, и организм подвергается поражению в полной мере, в связи с чем одним из наиболее перспективных средств защиты на уровне самого организма являются радиопротекторы. Основным механизмом их действия заключается в предотвращении образования, инактивации и удалении свободных радикалов. К сожалению, их эффективность в настоящее время низка, особенно при облучении значительной мощностью. В рамках решения проблемы профилактики развития лучевой болезни в космических полетах ранее были проведены экспериментальные исследования по увеличению сопротивляемости организма мелких лабораторных животных к экстремальным воздействиям, в том числе к ионизирующему излучению в летальных дозах — более 900 Р [1, 2]. Данный способ защиты организма был основан

на индукции гипометаболического состояния — искусственного гипобиоза. Были проведены экспериментальные исследования, в которых было показано достоверное снижение уровня метаболизма на основе этого способа [3–5], приводящее к увеличению сопротивляемости организма лабораторных животных к таким опасным физическим факторам, как гипероксия, гипобария и перегрузки [4, 5]. Для подтверждения эффективности и воспроизводимости способа индукции искусственного гипобиоза для защиты от ионизирующего излучения, было проведено настоящее экспериментальное исследование.

Целью исследования является экспериментальная оценка возможности использования искусственного гипобиоза в качестве метода профилактики острой лучевой болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования с участием лабораторных животных проходили с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкской декларации 2000 г. о гуманном отношении к животным и “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.)). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ “НИИ МТ” (Протокол № 9 от 16.10.2024 г.).

Исследование выполнено на 12 линейных половозрелых самцах крыс породы Wistar массой 302.7 ± 4.4 г. Животные были разделены на 2 группы: 6 — в контрольной, 6 — в опытной.

Для индукции искусственного гипобиоза каждому животному опытной группы осуществляли внутримышечные инъекции суспензии фармакологической субстанции α -метилдопа (Methyldopa; CAS: 555-30-6) в дозе 1 г/кг [1–5]. Механизм основан на воздействии альфа-метилнорадреналина на ЦНС. Метаболит является агонистом пресинаптических α_2 -адренорецепторов нейронов продолговатого мозга. Симпатолитический эффект заключается в торможении сосудодвигательного центра, снижении периферического сосудистого сопротивления, в следствие чего наблюдается гипотензивное действие и уменьшение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, а также выраженный седативный эффект [6, 7]. Повышенные дозировки вещества метилдопа приводят к нарушению терморегуляции, что проявляется падением температуры тела, а также к угнетению основного

обмена с выраженным снижением потребления кислорода [4, 5, 8].

Для увеличения стабильности суспензии в качестве поверхностно-активного вещества применяли 99,9% диметилсульфоксид (ДМСО) из расчета 0,3 мл/кг. В качестве дисперсионной среды был использован раствор 0,9% NaCl в воде (физраствор) до достижения суммарного объема инъекции равного 1 мл на одно животное. Каждое животное контрольной группы получало внутримышечные инъекции 0,3 мл/кг ДМСО с добавлением 0,9% NaCl до достижения суммарного объема инъекции равного 1 мл на одно животное. Согласно литературным данным, пик содержания вещества в плазме наблюдается к 3 ч после введения [5, 8], при этом через 3 ч после инъекции у животных опытной группы отмечалось снижение ректальной температуры, а также наблюдалось угнетение общей активности — признаки, характерные для гипобиоза [1–5].

Всем животным обеих групп осуществляли моделирование острой лучевой болезни через 3 ч после проведения внутримышечной инъекции.

Радиационное облучение проводилось на гамма-облучательной установке ГУТ-200М, источники ГИК-7-4 на основе кобальта-60. Облучение гамма-квантами с энергией $E = 1.3$ МэВ, соответствующей изотопу кобальта-60. Мощность поглощенной дозы в центральной точке облучения составляла $(0.008 \pm 10\%)$ Гр/с. Время облучения 1200 с. Величина поглощенной дозы составляла 9.5 ± 0.1 Гр. По литературным данным ионизирующее излучение (как рентген, так и гамма) при мощности поглощенной дозы от 9 до 10 Гр приводит к гибели 100% лабораторных крыс [10, 11].

Ежедневно проводили измерение массы тела лабораторных животных, фиксировали сроки прекращения потери и начала набора массы тела, а также сроки гибели.

Расчеты и статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019. Для анализа данных применялась описательная статистика: подсчитаны средние значения и стандартные ошибки среднего. Данные проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия выборок анализировались параметрическими методами с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента для независимых выборок.

Различия считали достоверными при $p \leq 0.05$. В отношении данных, принадлежащих к распределению, отличному от нормального, применяли непараметрический метода с использованием критерия Манна-Уитни. Для сравнения двух выборок при анализе выживаемости применяли логарифмический ранговый тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о выживаемости представлены на рисунке 1.

Результаты динамики средних значений массы тела животных в группах представлены на рисунке 2.

Результаты посуточного изменения средних значений массы тела животных в группах представлены на рисунке 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оценки выживаемости отмечается гибель 50% животных контрольной группы к 10 сут со средним сроком гибели 8.0 ± 1.9 сут со дня воздействия ионизирующего излучения, гибель 100% — к 13 сут со средним сроком гибели 9.8 ± 1.2 сут; гибель первого животного группы отмечена на 5 сут. При этом для животных опытной группы зафиксировано следующее: гибель 50% к 15 сут со средним сроком 12.3 ± 2.2 сут со дня воздействия ионизирующего излучения. При этом в течение 30-дневного наблюдения оставшиеся 50% животных оставались живы. В опытной группе гибель первого животного зарегистрирована на 9 сут.

Гибель животных контрольной группы при величине поглощенной дозы 9.5 Гр. ожидаема и соответствует результатам, полученным другими авторами [1, 10–12]. Для крыс опытной группы, подвергшихся тому же радиационному облучению, но в состоянии искусственного гипобиоза, абсолютная смертельная доза LD100 стала соответствовать LD50/30, что эквивалентно поглощенной дозе 6 Гр для интактных крыс [13].

По результатам ежедневного измерения массы тела отмечается, что у животных контрольной группы среднее общее снижение массы тела к 5 сут составило 31.2 ± 5.6 г ($10.3 \pm 1.8\%$ от средней начальной массы); среднее общее снижение массы тела на день гибели 36.6 ± 5.2 г ($12.2 \pm 1.8\%$ от средней начальной массы); любопытно, что

с 6 на 7 сут у всех выживших животных группы отмечалась положительная динамика набора массы тела в среднем на 6.1 ± 2.0 г. Также отмечено, что за сутки до гибели у каждого животного отмечалось резкое снижение массы тела в среднем на 11.0 ± 1.3 г (29,9% от общего среднего снижения массы тела на день гибели). В опытной группе среднее снижение массы тела к 5 сут достоверно не отличалось от контрольной и составило 29.6 ± 6.3 г ($9.7 \pm 2.0\%$ от средней начальной массы), при этом среднее снижение массы тела на день гибели достигало 58.6 ± 20.3 г ($19.1 \pm 7.0\%$ от средней начальной массы), т.е. почти 1/5; следует обратить внимание, что с 6 на 7 сут у 4 из 6 животных зафиксирован набор массы тела с дальнейшей нестабильностью, проявляющейся в колебаниях скорости изменения массы. Также, как и в контрольной группе, отмечалось снижение массы тела за сутки до гибели, но достоверно менее значительное — на 4.3 ± 2.7 г (7,3% от общего среднего снижения массы тела на день гибели). С 18 сут наблюдения у выживших животных отмечались периоды набора средней массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в рамках настоящего экспериментального исследования результаты в части летальных доз радиации, а также увеличения выживаемости животных после облучения в состоянии искусственного гипобиоза соответствуют данным, полученным другими авторами [1, 10, 11]. Сравнение и интерпретация полученных результатов в части динамики массы тела у животных после облучения в состоянии искусственного гипобиоза затруднительна ввиду того, что работы в данном направлении отсутствуют. Итоги настоящей экспериментальной работы можно сформулировать в виде следующих выводов:

1. Гибель 50% лабораторных животных, облученных в состоянии искусственного гипобиоза, происходит в 1,4 раза позже по сравнению с контролем.

2. Искусственный гипобиоз предотвращает гибель 50% животных при поглощенной дозе ионизирующего излучения 9.5 Гр.

3. После воздействия ионизирующего излучения у выживших животных с индукцией до облучения искусственно гипобиоза отмечается улучшение состояния, характеризующегося появлением периодов набора массы тела с 18 суток.

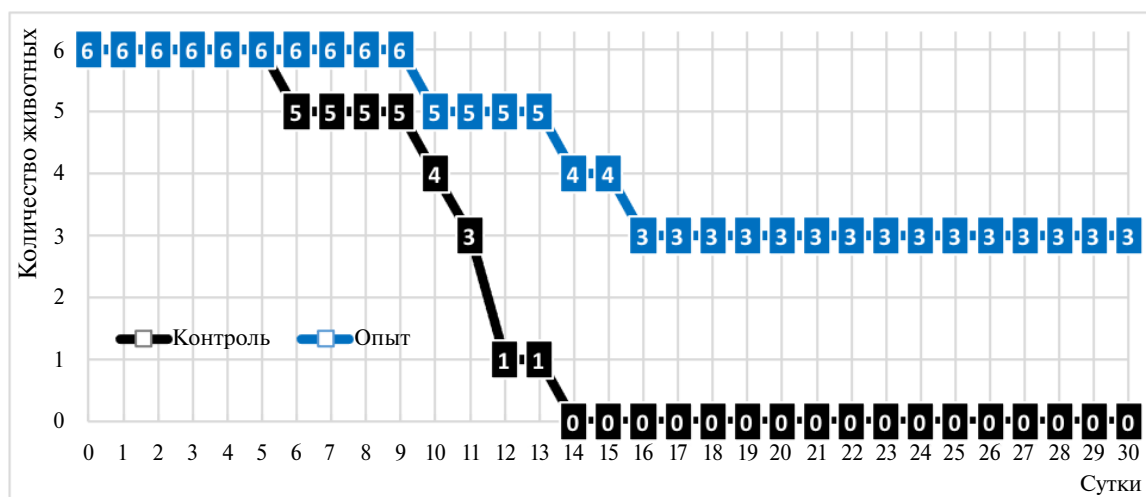


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Мейера. Величина поглощенной дозы 9.5 ± 0.1 Гр. (лог-ранг тест — $p = 0.029$)
Fig. 1. Kaplan–Meier estimator. Absorbed dose value 9.5 ± 0.1 Gy (Log-Rank Test — $p = 0.029$)

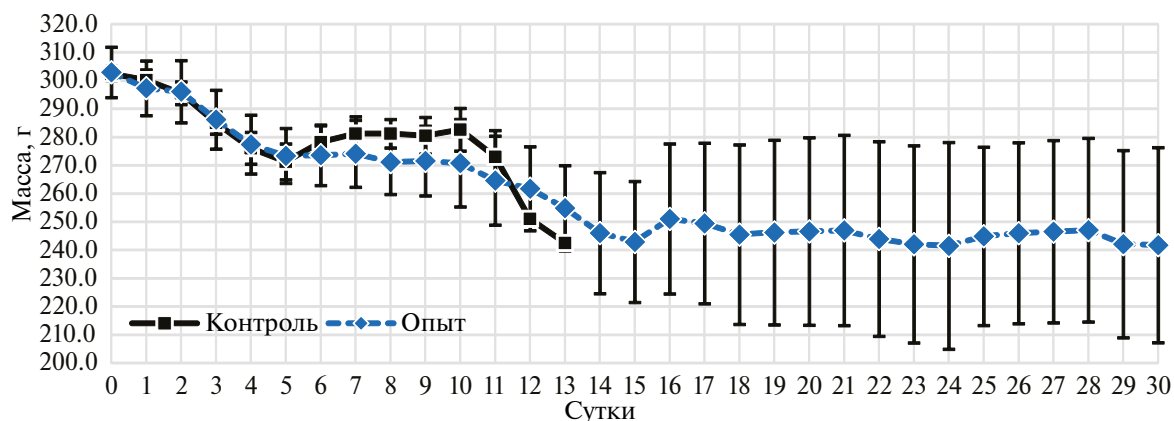


Рис. 2. Динамика средних значений массы тела животных в группах
Fig. 2. The animals' average body weight trend in groups.

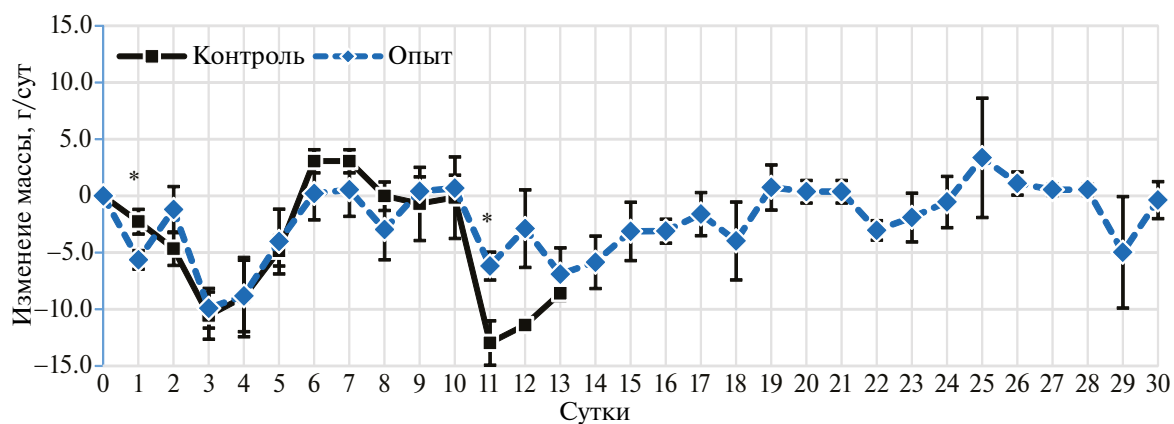


Рис. 3. Посуточное изменение средних значений массы тела животных в группах (* — $p \leq 0.05$)
Fig. 3. Daily changes in the animals' average body weight in groups (* — $p \leq 0.05$)

4. В эксперименте на модели острой лучевой болезни у крыс при воздействии летальной дозы ионизирующего излучения показана эффективность искусственного фармакологического гипобиоза в качестве метода профилактики.

5. Целесообразно продолжение работ по обоснованию применения метода индукции искусственного гипобиоза в качестве перспективного способа профилактики острой лучевой болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Тимофеев Н.Н. *Гипобиоз и криобиоз*. Прошлое, настоящее и будущее. М.: Информ-Знание, 2005. 256 с.
[Timofeev N.N. *Gipobioz i kriobioz*. Proshloe, nastoyashchee i budushchee = Hypobiosis and Cryobiosis. Past, present and Future. Moscow.: Inform-Znanie. 2005. (in Russ.)].
2. Ушаков И.Б. Космос. Радиация. Человек: Радиационный барьер в межпланетных полетах. М.: Научная книга, 2021. 348 с.
[Ushakov I.B. Kosmos. Radiatsiya. Chelovek: Radiatsionnyy bar'er v mezhplanetnykh poletakh = Space. Radiation. Human: Radiation barrier in interplanetary flights. Moscow: Nauchnaya kniga, 2021. 348 p. (In Russ.)].
3. Макаров А.Ф., Польская А.И. Изменение газообмена и терморегуляции у крыс в искусственном гипобиозе при нормальной температуре, во время охлаждения и после охлаждения. Сборник тезисов XI-й Международной Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, 2016. С. 237–238.
[Makarov A.F., Pol'skaya A.I. Izmenenie gazoobmena i termoregulyatsii u krys v iskusstvennom gipobioze pri normal'noi temperature, vo vremya okhlazhdeniya i posle okhlazhdeniya = Changes in gas exchange and thermoregulation in rats during artificial hypobiosis at normal temperature, cooling, and after cooling. In: Collection of abstracts from the XI International Pirogov Student and Young Scientist Conference, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 2016. P. 237–238. (In Russ.)].
4. Макаров А.Ф., Ткачук Ю.В., Тоньшин А.А., Бухтияров И.В. Искусственный гипобиоз как способ защиты организма в условиях острой гипобарической гипоксии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(2):102–108.
[Makarov A.F., Tkachuk Yu.V., Tonshin A.A., Bukhtiyarov I.V. Artificial hypobiosis as a method of acute altitude illness negative impact reduction. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2023; 63(2):102–108. (In Russ.)].
5. Mah G.T., Tejani A.M., Musini V.M. Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009 Oct 7; 2009(4): CD003893.
6. Sitsen J.M.A., Nijkamp F.P. Is the hypothermic effect of α -methyldopa mediated by opioid peptides? *J. Pharmacology Pharmacol.*, 1984; 36(7), 481–483.
7. Ageel A.M., Ginawi O.T. Effects of methamphetamine and methyldopa on ethanol induced hypothermia in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 1985 Feb; 37(2):137–142.
8. Oliveira C.H., Barrientos-Astigarraga R.E., Sucupira M., Graudenz G.S., Muscará M.N., De N.G. Quantification of methyldopa in human plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry application to a bioequivalence study. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002 Mar 5; 768(2):341–8.
9. Lee M.S., Kim G.R., Kim S.S., et al. Histological and impedance changes of skeletal muscle by whole-body critical irradiation in a rat model. *Journal of X-Ray Science and Technology*. 2022; 30(4):697–708.
10. Alya G., Ekhtiar A., Saour G. Effects of lethal dose of γ -radiation and partial body hyperthermia on Wistar rats. *International Journal of Hyperthermia*. 2015; 31(5), 460–463.
11. Бурназян А.И. Основы радиобиологии и радиационной защиты. Лекция, прочитанная в Университете здравоохранения при Министерстве здравоохранения СССР.— Москва: Министерство здравоохранения СССР, 1977.
[Burnazyan A.I. Osnovy radiobiologii i radiatsionnoy zashchity = Fundamentals of Radiobiology and Radiation Protection. Lektsiya, pročitannaya v Universitete zdravookhraneniya pri Ministerstve zdravookhraneniya USSR.— Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya USSR, 1977 (In Russ.)].
12. Исмаилова Ф.Э., Нагиева С.Э., Нагиев Э.Р. Исследование активности глутатионпероксидазы и содержания глутатиона в различных структурно-функциональных отделах головного мозга крыс при воздействии радиации. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022; 67(5), 5–9.
[Ismailova F.E., Nagieva S.E., Nagiev E.R. Issledovanie aktivnosti glutathionperoksidazy i sodержaniya glutatiiona v razlichnykh strukturno-funktsional'nykh otdelakh golovnogo mozga krys pri vozdeystvii radiatsii = Study of glutathione peroxidase activity and glutathione content in various structural and functional regions of the rat brain exposed to radiation. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022; 67(5), 5–9 (In Russ.)].

Experimental evaluation of hypobiosis as a method of increasing the body's resistance in modeling acute radiation sickness in rats

A. F. Makarov*, M. A. Kotsky, A. A. Tonshin, I. V. Bukhtiyarov

Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, 105275 Russia

**e-mail: post@irioh.ru*

To verify the efficacy of artificial hypobiosis as a method for the preventive protection of living organisms against ionizing radiation, the experimental study was conducted. The study involved male rats, which were divided into two groups: the experimental group and the control group. Rats in the experimental group underwent induction of artificial hypobiosis through intramuscular injection of the alpha-methyl dopa (CAS: 555-30-6). Both groups of rats underwent simulated acute radiation exposure. The radiation was delivered using a "GUT-200M" gamma-ray irradiator, powered by "GIK-7-4" cobalt-60 sources. The absorbed dose administered was 9.5 ± 0.1 Gray (Gy). Afterward, the rats' body weights were monitored daily, and the timing of weight loss cessation and weight gain initiation, as well as death, were recorded. The findings of the study revealed that the mortality of 50% of the laboratory rats subjected to artificial hypobiosis occurred 1.4 times later compared to the control group.; Artificial hypobiosis has been shown to prevent the death of approximately 50% of animals exposed to a lethal dose of ionizing radiation equivalent to 9.5 Gy (100% mortality in the control group). In surviving animals weight gain has been observed beginning on the 18th day of the study.

Keywords: artificial hypobiosis, hypometabolism, torpor, hibernation, preventive medicine, radioresistance, acute radiation syndrome, radiation sickness

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаров Артур Феликсович, ORCID:

<http://orcid.org/0000-0002-0146-3862> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова", проспект Буденного, дом 31, Москва, Россия, 105275, e-mail: post@irioh.ru

Makarov Arthur F., ORCID:

<http://orcid.org/0000-0002-0146-3862> The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", Moscow, Russia, e-mail: post@irioh.ru

Котский Михаил Андреевич, ORCID:

<http://orcid.org/0009-0003-0598-8695> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова", проспект Буденного, дом 31, Москва, Россия, 105275, e-mail: post@irioh.ru

Kotsky Mikhail A., ORCID:

<http://orcid.org/0009-0003-0598-8695> The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", e-mail: post@irioh.ru

Тоньшин Антон Александрович,

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова", проспект Буденного, дом 31, Москва, Россия, 105275, e-mail: post@irioh.ru

Tonshin Anton A.

The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", e-mail: post@irioh.ru

Бухтияров Игорь Валентинович ORCID:

<http://orcid.org/0000-0002-8317-2718> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова", проспект Буденного, дом 31, Москва, Россия, 105275, e-mail: post@irioh.ru

Bukhtiyarov Igor V.

The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", e-mail: post@irioh.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.