

## РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОТОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА НА МЫШАХ

Ушакова Д. П.<sup>1</sup>, Попова Н. Р.<sup>1</sup>

Научный руководитель – канд. биол. наук, в.н.с. Попова Н. Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН (ИТЭБ РАН)  
dashuta.ushakova@gmail.com

Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка модели протон-индуцированного орального мукозита на мышах». Исследование было выполнено по ГЗ № 075-00224-26-00.

### Введение

Радиационно-индуцированный оральный мукозит (РИОМ) — это повреждение слизистой оболочки полости рта, возникающее как осложнение после проведения высокодозной лучевой терапии в области головы и шеи. Частота возникновения орального мукозита составляет 60–80% у взрослых и до 90% у детей [1].

В настоящее время адронная терапия, в частности протонная лучевая терапия, достигла значительных технологических успехов и находит широкое клиническое применение благодаря своим преимуществам перед традиционной лучевой терапией при лечении рака головы и шеи [2]. Однако проблема постлучевого орального мукозита остается актуальной, поскольку большинство одобренных протоколов лечения РИОМ представляют собой базовую помощь или препараты, разработанные для других целей, но продемонстрировавшие эффективность при РИОМ [3]. Поэтому разработка профилактических и терапевтических вариантов лечения РИОМ является насущной проблемой. Следовательно, необходимы валидированные модели для оценки эффективности потенциальных мукопротекторных средств. Кроме того, воздействие ионизирующего излучения, в частности протонного излучения, на слизистую оболочку полости рта животных изучалось лишь в ограниченном количестве исследований [4-6], что делает этот вопрос особенно актуальным для современной радиационной биомедицины.

Таким образом, целью нашего исследования было разработать и валидировать экспериментальную модель протон-индуцированного мукозита полости рта у мышей для оценки эффективности новых профилактических и терапевтических стратегий, а также сравнить полученную модель с мышинной моделью рентген-индуцированного мукозита полости рта.

### Основная часть

Исследование включало: разработку экспериментальной схемы облучения животных (аутбредных самцов мышей SHK) в оптимальных условиях (позиционирование, фиксация, анестезия, дозиметрия и параметры протонного пучка); облучение животных в диапазоне доз от 10 до 20 Гр (однократно, краниально) сканирующим протонным пучком с энергией 150 МэВ «напролет» или рентгеновскими лучами 1 Гр/мин; исследование влияния протонного излучения в сравнении с рентгеновским на выживаемость животных, морфологический состав периферической крови и морфологию слизистой оболочки полости рта в течение 14 суток после облучения.

### Выводы

Было показано, что протонное облучение в дозе 20 Гр приводит к повреждению слизистой оболочки на 30% выше, уменьшению высоты эпителия в 2,5 раза по сравнению с рентгеновским облучением в той же дозе, развитию РИОМ IV степени

(максимальной) у 75% животных и снижению выживаемости. У животных, облученных в дозе 15 Гр, при воздействии обоих видов излучения наблюдалось развитие II и III степени в пик деструктивной фазы РИОМ, причем наблюдалось постепенное заживление язв, чего не происходило после протонного облучения в дозе 20 Гр. Кроме того, увеличение массы тела животных и отсутствие изменений в количестве форменных элементов крови свидетельствуют о благополучии мышей. Мукозит II степени наблюдался при облучении в дозе 10 Гр у 75% животных, облученных протонами, и у 50% животных, облученных рентгеновскими лучами.

Таким образом, оптимальная доза для моделирования протон-индуцированного мукозита полости рта II-III степени (деструктивная фаза 8-11 сутки после облучения) составляет 15 Гр (однократно, локально, краниально, сканирующий пучок протонов с энергией 150 МэВ, «напролет»).

Исследование было выполнено на ускорительной установке протонно-терапевтического комплекса «Прометеус» филиала «Физико-технический центр» Физического института им. П. Н. Лебедева РАН (г. Протвино, Россия) и рентгеновской терапевтической установки МосРентген РУТ-15 ЦКП ИБК РАН (г. Пущино, Россия).

### Литература

1. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets // *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):4023-4033. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04893-z>.
2. van de Water T.A., Bijl H.P., Schilstra C., Pijls-Johannesma M., Langendijk J.A. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature // *Oncologist*. 2011;16(3):366-77. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0171>.
3. Blakaj A., Bonomi M., Gamez M.E., Blakaj D.M. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data // *Oral Oncol*. 2019 Aug 95:29-34. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.05.013>.
4. Chowdhury P., Velalopoulou A., Verginadis I.I., Morcos G. Proton FLASH Radiotherapy Ameliorates Radiation-induced Salivary Gland Dysfunction and Oral Mucositis and Increases Survival in a Mouse Model of Head and Neck Cancer // *Mol Cancer Ther*. 2024 Jun 4;23(6):877-889.
5. Xiao H., Fan Y., Li Y., Dong J., Zhang S., Wang B., Liu J., Liu X., Fan S., Guan J., Cui M. Oral microbiota transplantation fights against head and neck radiotherapy-induced oral mucositis in mice // *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Oct 25;19:5898-5910. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.028>.
6. Saul-McBeth J., Dillon J., Lee A., Launder D., Kratch J.M., Abutaha E., Williamson A.A., Schroering A.G., Michalski G., Biswas P. Tissue Damage in Radiation-Induced Oral Mucositis Is Mitigated by IL-17 Receptor Signaling // *Front Immunol*. 2021 Jun 17;12:687-627.