

Т.Р. Гайнутдинов<sup>1,2</sup>, К.Н. Вагин<sup>1,2</sup>, С.А. Рыжкин<sup>1,2,3,4,5</sup>, Ф.Х. Калимуллин<sup>1</sup>, С.Е. Охрименко<sup>3,6</sup>

## МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ НА ФОНЕ ЗАРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПАСТЕРЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup> Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань

<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань

<sup>5</sup> Академия наук Республики Татарстан, Казань

<sup>6</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Тимур Рафкатович Гайнутдинов, e-mail: gtr\_timur@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Смоделировать радиационное поражение на фоне заражения организма пастереллезной инфекцией.

**Материал и методы:** В работе представлено моделирование радиационного и пастереллезного поражения, вызванного действием на организм физическим и биологическим факторами. Моделирование острой лучевой болезни (ОЛБ) животных проводили гамма-облучением на установке «Пума» с мощностью экспозиционной дозы  $2,36 \times 10^{-5}$  А/кг. В качестве модели биологического агента для воспроизведения экспериментального биологического поражения использовали возбудитель пастереллеза *Pasteurella multocida*, как один из наиболее часто встречающихся патогенных агентов. Моделирование радиационно-пастереллезного поражения проводили на кроликах и на белых мышах живой массой 2,8–3,4 кг и 18–20 г соответственно.

**Результаты:** В опытах на белых мышах по определению оптимальных доз поражающих агентов установлено, что минимальные дозы гамма-излучения и возбудителя пастереллеза составляют 6,0 Гр и  $4,5 \times 10^3$  микробных клеток на кг (м.к./кг), 3,9 Гр и  $9,0 \times 10^3$  м.к./кг, что приводит к развитию пастереллезной инфекции и лучевой болезни в острой форме с гибелью всех животных, в основном на первый и второй дни после воздействия поражающих агентов. Установлено, что гамма-облучение кроликов в дозе 8,0 Гр, с последующим заражением пастереллами в дозе  $4,5 \times 10^3$  м.к./кг, отягощало течение пастереллезного процесса, способствовало его генерализации и ускоряло гибель животных.

**Заключение:** Радиационно-пастереллезное поражение протекает быстро. Животные погибали на 2–13 сут после начала заболевания при средней продолжительности жизни 6,3 сут. Воздействие нелетальных доз изучаемых агентов на кроликах в указанных дозах приводило к отягощению течения лучевой болезни и пастереллезной инфекции, вызывая гибель всех животных от радиационно-пастереллезной патологии. При вскрытии трупов животных, павших от острого течения радиационно-пастереллезной патологии, обнаруживали отечность подкожной клетчатки в области плотики и межжелудочного пространства шеи, гиперемии и увеличение лимфатических узлов, многочисленные кровоизлияния на серозных и слизистых оболочках и в тканях паренхиматозных органов – серозный или серозно-фибринозный экссудат в грудной и брюшной областях, отек легких.

**Ключевые слова:** моделирование, острая лучевая болезнь, пастереллез, комбинированное поражение, кролики, мыши

**Для цитирования:** Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Рыжкин С.А., Калимуллин Ф.Х., Охрименко С.Е. Моделирование радиационного поражения на фоне заражения организма пастереллезной инфекцией // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 5–11. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-5-11

T.R. Gaynutdinov<sup>1,2</sup>, K.N. Vagin<sup>1,2</sup>, S.A. Ryzhkin<sup>1,2,3,4,5</sup>, F.H. Kalimullin<sup>1</sup>, S.E. Ohrimenko<sup>3,6</sup>

## Modeling of Radiation Damage on the Background of Pasteurellosis Infection of the Organism

<sup>1</sup> Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>5</sup> Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

<sup>6</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Timur Rafkatovich Gaynutdinov, e-mail: gtr\_timur@mail.ru.

### ABSTRACT

**Purpose:** Simulate radiation-pasteurellosis lesions in the body.

**Material and methods:** Modeling of radiation and pasteurellosis lesions caused by the action of physical and biological factors on the organism. Modeling of acute radiation disease (ARD) of animals was carried out by gamma-irradiation at the “Puma” facility with an exposure dose rate of  $2.36 \times 10^{-5}$  A/kg. *Pasteurella multocida*, the causative agent of pasteurellosis, as one of the most frequently occurring pathogenic agents, was used as a model biological agent to reproduce the experimental biological lesion. Modeling of radiation-pasteurellosis lesion was carried out on rabbits and on white mice with live weight of 2.8–3.4 kg and 18–20 g, respectively.

**Results:** In experiments on white mice to determine the optimal doses of the affecting agents it was found that the minimum doses of gamma rays and the causative agent of pasteurellosis are 6.0 Gy and  $4.5 \times 10^3$  microbial cells per kg (m.k./kg), 3.9 Gy and  $9.0 \times 10^3$  m.k./kg, which

leads to the development of pasteurellosis infection and radiation sickness in acute form with death of all animals, mainly on the first and second days after exposure to the affecting agents. k./kg, which leads to the development of pasteurellosis infection and radiation disease in acute form with death of all animals, mainly on the first and second days after combined exposure to the affecting agents. It was found that gamma-irradiation of rabbits at a dose of 8.0 Gy, followed by infection with *Pasteurella* at a dose of  $4.5 \times 10^3$  m.k./kg, aggravated the course of the pasteurellosis process, contributed to its generalization and accelerated the death of animals.

**Conclusion:** Radiation-pasteurellosis affection proceeded rapidly. Animals died on 2–13 days after the onset of the disease with an average life expectancy of 6.3 days. Exposure of rabbits to non-lethal doses of the studied agents at the indicated doses led to aggravation of the course of radiation sickness and pasteurellosis infection, causing death of all animals from radiation-pasteurellosis pathology. At autopsy of corpses of animals, which died from acute course of radiation-pasteurellosis pathology, swelling of subcutaneous tissue in the area of pharynx and intermandibular space of neck, hyperemia and enlargement of lymph nodes, numerous hemorrhages on serous and mucous membranes and in tissues of parenchymatous organs – serous or serous-fibrinous exudate in thoracic and abdominal areas, pulmonary edema were found.

**Keywords:** modeling, acute radiation sickness, pasteurellosis, combined damage, rabbits, mice

**For citation:** Gaynutdinov TR, Vagin KN, Ryzhkin SA, Kalimullin FH, Ohrimenko SE. Modeling of Radiation Damage on the Background of Pasteurellosis Infection of the Organism. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(2):5–11. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-5-11

## Введение

Повреждающее действие ионизирующей радиации на организм усиливается развитием вторичных инфекционных процессов. Последние возникают в результате нарушения защитных реакций пораженного организма и активации представителей нормальной микрофлоры [1–4].

В случае чрезвычайных ситуаций, связанных с радиоактивными выбросами и влиянием на природные очаги инфекционных болезней (сибирская язва, бруцеллез, чума крупного рогатого скота, свиней и т.д.), возможно радиационно-биологическое, радиационно-термическое поражение сельскохозяйственных животных [5–8]. В условиях современных крупных животноводческих комплексов при концентрации значительного количества животных на ограниченных территориях возрастает опасность заражения и быстрого распространения инфекционных заболеваний, среди которых значительный экономический ущерб скотоводству в Российской Федерации и во всем мире причиняет пастереллез, вызывающий массовое распространение болезни у молодняка и взрослых животных со значительным смертельным исходом [9–12].

В патогенезе инфекций и в иммунитете к ним ведущая роль принадлежит реактивности организма, которая, как известно, изменяется под влиянием различных факторов внешней среды. Одним из таких мощных факторов является ионизирующая радиация, вызывающая в организме животных и человека ряд весьма существенных изменений [13, 14]. Так, экспериментальная пневмония, вызванная палочкой Фридлиндера на фоне облучения мышей в дозе 400 Р до заражения, отягощала течение процесса в легких, способствуя его генерализации. Посевы крови и внутренних органов показали, что у контрольных (зараженных и необлученных) животных легкие в течение нескольких дней освобождаются от бактерий. У подопытных (зараженных и облученных) животных микроорганизмы размножаются в легочной ткани, преодолевают барьер лимфатических узлов, проникают в кровь и обсеменяют внутренние органы. Гистологические исследования показали, что у контрольных животных развивается типичное гнойное воспаление, тогда как у облученных – серозно-геморрагическая пневмония, иными словами, воспалительная реакция в легких под влиянием облучения резко извращается. В результате депрессии защитных реакций организма под влиянием облучения течение инфекции приобретает генерализованный характер и быстро приводит животных к гибели [15].

В связи с изложенным, нерешенной остается задача одновременного действия на организм двух повреждаю-

щих факторов – гамма-облучения и возбудителя пастереллеза. Соответственно, целью нашего исследования явилось моделирование радиационно-пастереллезного поражения организма животных.

## Материал и методы

При выполнении поставленной цели учитывали, что при одновременном действии на организм нескольких патологических агентов происходит взаимоусиливающий эффект поражающих агентов, при этом предварительно необходимо было установить минимальные дозы внешнего  $\gamma$ -облучения и возбудителя пастереллеза, которые при одновременном действии нелетальных доз оказывали бы летальный эффект.

С учетом изложенного, проводили эксперименты по установлению минимальных доз гамма-излучения и возбудителя пастереллеза, которые при одновременном воздействии вызывают летальную радиационно-биологическую (пастереллезную) патологию.

На первом этапе работы проводили моделирование биологического поражения. В качестве биологической модели для воспроизведения экспериментальной пастереллезной инфекции использовали 44 кролика обоего пола породы «Шиншилла» живой массой  $3,1 \pm 0,3$  (2,8–3,4) кг. А в качестве тест-штамма для воспроизведения пастереллезной инфекции использовали изолят, выделенный из патологического материала от павшего теленка из неблагополучного по пастереллезу хозяйства Пестречинского района Республики Татарстан, который мы условно обозначили *Pasteurella multocida* штамм «ПП».

Для определения  $LD_{50}$  пастерелл формировали 11 групп кроликов, по 4 животных в каждой. Опытным животным подкожно вводили соответствующий раствор смыва 18–24-часовой культуры в объеме  $0,3 \text{ см}^3$  на голову – в цельном виде  $1 \times 10^9$  микробных клеток (м.к.) и разведенном – в соотношениях  $1:10^1$ ,  $1:10^2$ ,  $1:10^3$ ,  $1:10^4$ ,  $1:10^5$ ,  $1:10^6$ ,  $1:10^7$ ,  $1:10^8$ . Животным 10 группы (контрольной) вводили физиологический раствор, 11-я служила биологическим контролем.

В течение 14 дней за животными вели наблюдение, регистрируя число погибших и выживших животных. Расчет  $LD_{50}$  проводили по Г.Н. Першину по формуле:

$$LD_{50/14} = \frac{\sum [(a + b) \times (m - n)]}{200}, \text{ где}$$

$(a + b)$  – сумма смежных доз;

$(m - n)$  – разность процента смертности от двух последующих доз.

После установления ЛД<sub>50</sub> тест-штамма возбудителя пастереллеза и для моделирования комбинированного поражения необходимо было установить минимальные дозы гамма-излучения и патогенного агента, которые при совместном воздействии индуцировали бы развитие такого поражения организма.

При моделировании изучаемой комбинированной патологии необходимо было также определить, при каких сочетаниях доз перечисленных факторов развивается сверхострое, острое, подострое и хроническое течение пастереллезной инфекции на фоне влияния на зараженный организм радиационного фактора.

Поэтому при проведении настоящих исследований на втором этапе работы мы испытывали сочетание различных доз поражающих агентов с различной степенью тяжести течения изучаемой патологии. При этом нами были составлены следующие комбинации доз поражающих агентов: ЛД<sub>100/30</sub>, ЛД<sub>70/30</sub>, ЛД<sub>50/30</sub>, ЛД<sub>30/30</sub>, ЛД<sub>10/30</sub> гамма-излучения и 1ЛД<sub>50/14</sub> *P. multocida*, 2ЛД<sub>50/14</sub>, 3ЛД<sub>50/14</sub>, 4ЛД<sub>50/14</sub>, 5ЛД<sub>50/14</sub>, 6ЛД<sub>50/14</sub>, 7ЛД<sub>50/14</sub>, 8ЛД<sub>50/14</sub>, 9ЛД<sub>50/14</sub>, 10ЛД<sub>50/14</sub> возбудителя пастереллеза, то есть 15 различных сочетаний патологических агентов.

В предварительных опытах по определению оптимальных доз поражающих агентов при их совместном действии на организм гамма-квантов и возбудителя пастереллеза в качестве поражаемой биологической модели использовали 150 взрослых мышей обоего пола живой массой 18–20 г, разделенных на 10 групп по 15 животных в каждой. Животных 1-й подгруппы (75 белых мышей) облучали на гамма-установке «Пума» в дозах ЛД<sub>100/30</sub> (8,0 Гр), ЛД<sub>70/30</sub> (6,8 Гр), ЛД<sub>50/30</sub> (6,0 Гр), ЛД<sub>30/30</sub> (3,9 Гр) и ЛД<sub>10/30</sub> (1,7 Гр) и заражали возбудителем пастереллеза в дозах 1ЛД<sub>50/14</sub> (4,5×10<sup>3</sup> м.к./кг), 2ЛД<sub>50/14</sub> (9×10<sup>3</sup> м.к./кг), 3ЛД<sub>50/14</sub> (1,35×10<sup>4</sup> м.к./кг), 4ЛД<sub>50/14</sub> (1,8×10<sup>4</sup> м.к./кг), 5ЛД<sub>50/14</sub> (2,20×10<sup>4</sup> м.к./кг).

Животных 2-й подгруппы (75 белых мышей) облучали гамма-квантами в дозах ЛД<sub>100/30</sub> (8,0 Гр), ЛД<sub>70/30</sub> (6,8 Гр), ЛД<sub>50/30</sub> (6,0 Гр), ЛД<sub>30/30</sub> (3,9 Гр), ЛД<sub>10/30</sub> (1,7 Гр) и одновременно заражали подкожно возбудителем пастереллеза (*P. multocida*, шт. «ПП») в дозах 6ЛД<sub>50/14</sub> (2,8×10<sup>4</sup> м.к./кг), 7ЛД<sub>50/14</sub> (3,15×10<sup>4</sup> м.к./кг), 8ЛД<sub>50/14</sub> (3,6×10<sup>4</sup> м.к./кг), 9ЛД<sub>50/14</sub> (4,08×10<sup>4</sup> м.к./кг) и 10ЛД<sub>50/14</sub> (4,5×10<sup>4</sup> м.к./кг).

За облученными и зараженными животными вели наблюдение в течение 30 дней, учитывая клиническое проявление болезни, характер течения и исхода комбинированного поражения, количество павших и выживших, а также патологические изменения в органах и тканях павших животных.

После определения эффективной заражающей дозы тест-штамма пастерелл (ЛД<sub>50/14</sub> = 4,5×10<sup>3</sup> м.к./кг), установления минимальных поражающих доз одновременно действующих агентов (ЛД<sub>50/14</sub> пастерелл = 4,5×10<sup>3</sup> м.к./кг и ЛД<sub>50/30</sub> гамма-излучения для кроликов = 8,0 Гр), на третьем этапе работы проводили моделирование радиационного, пастереллезного и радиационно-пастереллезного поражения организма.

В качестве биологической модели для воспроизведения ОЛБ, пастереллезной инфекции и радиационно-пастереллезного поражения использовали взрослых кроликов породы «Шиншилла» обоего пола живой массой 2,8–3,4 кг. В качестве заражающего агента использовали вышеуказанный изолят *P. multocida* штамм «ПП» с оттитрованной вирулентностью в дозе ЛД<sub>50/14</sub> = 4,5×10<sup>3</sup> м.к./кг, а в качестве радиационного фактора – гамма-излучение <sup>137</sup>Cs радиационной установки «Пума» с мощностью экспозиционной дозы 2,36×10<sup>-5</sup> А/кг.

В опытах использовали 25 кроликов, которые были разделены на 4 группы по 5 голов в 1-й, 2-й и 4-й груп-

пах и 10 голов в 3-й. При этом животные 1-й группы были подвергнуты радиационному воздействию гамма-излучения в полудетальной дозе (8,0 Гр), 2-й – изолированному воздействию возбудителя пастереллеза в полудетальной дозе (4,5×10<sup>3</sup> м.к./кг). Животных 3-й группы подвергали радиационному поражению и заражению культурой *P. multocida*, кроликов 4-й группы облучению и заражению не подвергали – они служили биологическим контролем.

Радиационное поражение организма осуществляли путем облучения 10 кроликов на гамма-установке «Пума» в полудетальной дозе для животных этого вида – 8,0 Гр и сразу же после облучения животных заражали вирулентным штаммом возбудителя пастереллеза путем подкожного введения 0,3 см<sup>3</sup> 18–24-часовой бульонной культуры пастерелл в заранее оттитрованной дозе – 4,5×10<sup>3</sup> микробных клеток на кг (ЛД<sub>50/14</sub>).

За облученными, зараженными возбудителем пастереллеза и подвергнутыми радиационно-пастереллезному поражению кроликов вели наблюдение в течение 30 дней. После нанесения указанных воздействий, изучали клинику проявления ОЛБ, пастереллеза и радиационно-пастереллезного поражения, характер течения и исход болезни, в динамике изучали гематологические (содержание форменных элементов периферической крови, уровень гемоглобина, гематокрита) показатели крови, патологоанатомические изменения в органах и тканях павших животных.

Кровь для исследований брали на 3, 7, 10, 21, 28 сут после радиационно-биологического поражения.

Диагноз острой лучевой болезни и пастереллеза ставили на основании комплекса клинических, патологоанатомических данных и результатов бактериологического исследования патологического материала (кровь, кусочки селезенки, печени, почек, пораженные части легких, лимфатические узлы, трубчатая кость) с обязательным проведением биологических исследований выделенной культуры на белых мышах.

Для окончательного диагноза и подтверждения принадлежности выделенных из органов и тканей культур, павших животных от ОЛБ на фоне пастереллезного поражения, проводили определение вирулентности выделенных субкультур пастерелл. При этом были выделены 6 субкультур из крови, легких, печени, почек, селезенки и лимфатических узлов павших животных, которые мы условно обозначали символами *P.m.*«К», *P.m.*«Л», *P.m.*«ПЧ», *P.m.*«ПО», *P.m.*«С», *P.m.*«ЛУ», которые расшифровываются: *P.m.*«К» – *P. multocida*, выделенная из периферической крови («К»), *P.m.*«Л» – субкультура выделена из легких («Л»), *P.m.*«ПЧ» – субкультура выделена из печени, *P.m.*«ПО» – субкультура выделена из почек, *P.m.*«С» – субкультура выделена из селезенки, *P.m.*«ЛУ» – субкультура, выделенная из лимфатического узла, зараженных суспензией из патологического материала от павших на фоне радиационно-пастереллезного поражения организма кроликов.

Для определения вирулентности изолятов, выделенных из органов и тканей, павших от радиационного поражения на фоне пастереллезной инфекцией кроликов использовали 18–24-часовые бульонные неразведенные и разведенные в 10<sup>1</sup>, 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup> и 10<sup>6</sup> раз в физиологическом растворе вышеуказанные субкультуры, то есть с титром микробных клеток 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup> и 10<sup>-6</sup>, которые вводили белым мышам подкожно в объеме 0,2 см<sup>3</sup>, по 3 животных на каждое разведение субкультуры. С учетом количества исследуемых субкультур (6) и их разведений (7) всего в опытах были использованы 126 белых мышей обоего пола живой массой 18–20 г.

Проведение экспериментов на лабораторных животных осуществляли с использованием регламентированных и описанных в научной литературе методов и способов гуманного отношения к животным в соответствии с законодательством и правовыми актами РФ, Хельсинкской декларации (1969) рекомендации Комитета по этике ВОЗ (Протокол ЛЭК № 11 от 28 февраля 2023 г.)

### Результаты и обсуждение

Результаты опытов по определению полулетальной дозы ( $LD_{50}$ ) пастерелл *P. multocida* штамм «ПП» представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Определение $LD_{50}$ *P. multocida* штамм «ПП» для кроликов Determination of $LD_{50}$ *P. multocida* strain «PP» for rabbits

Группа опыта	Кратность разведения 18–24 ч культуры	Среднее количество пастерелл в заражающей дозе, м.к./особь	Число павших животных, особь	Общее количество животных, особь	Смертность, %
1	$10^{-8}$	$1 \times 10^1$	0	4	0
2	$10^{-7}$	$1 \times 10^2$	1	4	25
3	$10^{-6}$	$1 \times 10^3$	3	4	75
4	$10^{-5}$	$1 \times 10^4$	3	4	75
5	$10^{-4}$	$1 \times 10^5$	4	4	100
6	$10^{-3}$	$1 \times 10^6$	4	4	100
7	$10^{-2}$	$1 \times 10^7$	4	4	100
8	$10^{-1}$	$1 \times 10^8$	4	4	100
9	$10^0$	$1 \times 10^9$	4	4	100
10	Физиологический раствор		0	4	0
11	Биологический контроль		0	4	0

Расчет:

$$(10 + 100) \times (25 - 0) = 2750; (100 + 1000) \times (75 - 25) = 55000;$$

$$(1000 + 10000) \times (75 - 75) = 0; (10000 + 100000) \times (100 - 75) = 2750000;$$

$$(100000 + 1000000) \times (100 - 100) = 0;$$

$$LD_{50/14} = 2807750/200 = 14038,75 \text{ м.к./животное} = 14038,75/3,1 = 4528,629 \text{ м.к./кг} (4,5 \times 10^3 \text{ м.к./кг}).$$

Данные таблицы показывают, что введение взвеси пастерелл в количестве  $10^5$ – $10^9$  м.к. вызывало гибель всех кроликов, при введении  $10^2$ – $10^4$  м.к. пали от 25 до 75 % кроликов, а при введении  $10^1$  м.к. все животные выжили. Следовательно,  $LD_{50/14}$  культуры *P. multocida* для животных находится в пределах  $10^2$ – $10^4$  м.к./особь.

Установлено, что гибель зараженных кроликов при дозе  $4,5 \times 10^3$  м.к./кг наступала на 7–10 сут после инъекции культуральной взвеси с характерными для пастереллезной инфекции признаками болезни (угнетение, отказ от корма, повышенная жажда, общая слабость, отсутствие реакции на окружающее, мышечная дрожь, отеки подкожной клетчатки в области головы, шеи, подгрудка, лопатки).

Результаты динамических наблюдений за животными показали, что характер течения, форма болезни, исход и выживаемость пораженных двумя различными повреждающими факторами животных зависели от дозы поражающих агентов, их сочетания и времени после их воздействия на организм. При этом установлено, что радиационно-пастереллезное поражение носило дозоза-

висимый характер и проходило в сверхострой, острой и подострой формах.

Радиационно-пастереллезное поражение в сверхострой форме наблюдалось при одновременном воздействии на организм возбудителя пастереллеза в дозах от  $3LD_{50/14}$  до  $10LD_{50/14}$  и гамма-излучения в дозах  $LD_{100/30}$ ,  $LD_{70/30}$ ,  $LD_{50/30}$ . Острая форма пастереллеза белых мышей наблюдалась при одновременном воздействии на организм возбудителя пастереллеза в дозах  $1LD_{50/14}$  ( $4,5 \times 10^3$  м.к./кг) и  $2LD_{50/14}$  ( $9,0 \times 10^3$  м.к./кг) в сочетании с гамма-облучением в дозах  $LD_{30/30}$  (3,9 Гр) и  $LD_{50/30}$  (6,0 Гр).

Таким образом, в опытах на белых мышках по определению оптимальных доз поражающих агентов установлено, что минимальные дозы гамма-лучей и возбудителя пастереллеза составляют 6,0 Гр и  $4,5 \times 10^3$  м.к./кг, 3,9 Гр и  $9,0 \times 10^3$  м.к./кг, что приводит к развитию пастереллезной инфекции и лучевой болезни в острой форме с гибелью всех животных, в основном на первые и вторые сутки после радиационного и пастереллезного воздействия на организм поражающих агентов. Гибель животных на фоне радиационно-пастереллезного поражения организма сопровождалась сильным угнетением, отказом от корма, повышенной жаждой, угнетением и аритмичностью пульса, затрудненным дыханием, хрипами, общей слабостью, адинамией, отсутствием реакции на окружающее, мышечной дрожью, отеками подкожной клетчатки, головы, шеи, подгрудка, лопаток, а иногда – и конечностей. Слизистая оболочка рта и языка были отечны и синопсны, из ротовой полости выделялась тягучая слюна. Конъюнктив была покрасневшая, набухшая, отмечалось сильное слезотечение. У некоторых животных наблюдалась диарея с примесью слизи, фибрина и крови.

При сверхостром течении пастереллеза на фоне действия ионизирующей радиации животные погибали без клинических признаков. Общее состояние животных угнетенное, у некоторых – возбужденное. Гибель животных наступала через 6–12 ч после облучения и заражения.

При подостром течении радиационно-пастереллезного поражения наблюдали угнетение общего состояния, учащение пульса, ускоренное и затрудненное дыхание, выделение из носовых ходов пенистого, вначале серозного, а затем – серозно-гнойного коричневатого истечения. В начале болезни наблюдали запор, который сменялся незначительным поносом. В фекалиях большое количество слизи и примеси крови. Животные худели, наблюдалась сильная жажда. Слизистые оболочки были болезненны, волосы взъерошены, появлялись отеки, но аппетит сохранялся до самой гибели, которая наступала на 21–28 сут. Большинство больных животных погибали, но иногда болезнь принимала хроническое течение.

Патологоанатомические изменения в органах и тканях павших животных в зависимости от течения радиационно-пастереллезного поражения носили различный характер.

При сверхостром течении наблюдали геморрагический диатез, истощение лимфатической ткани, лимфатических узлов, селезенки, тимуса, миндалин, их гипотрофию, гипертрофию надпочечников, кровоизлияния на слизистых оболочках, в паренхиматозных органах.

При остром течении радиационно-пастереллезной инфекции наблюдали резкую гиперемию слизистых оболочек, местами – кровоизлияния. Подкожные сосуды были переполнены кровью, обнаруживались отеки в области головы и груди, на месте отека подкожная и мышечная соединительная ткани были пропитаны желтоватым или желтовато-красным экссудатом. В грудной и

брюшной полости находили серозный и серозно-геморрагический выпот. Под серозными покровами паренхиматозных органов брюшной и грудной полостей обнаруживали точечные, пятнистые и полосчатые геморрагии. Обнаруживали характерные изменения в легких. Они были гиперемированы и отечны, в них отмечалась крупозная пневмония с хорошо выраженными темно-красными очагами гепатизации, а нередко и некрозами. Наблюдали также гастроэнтероколит.

Результаты динамических наблюдений за облученными (1-я группа), зараженными пастереллами (2-я группа) и облученными и зараженными пастереллами (3-я группа) кроликами показали, что течение ОЛБ, пастереллеза и радиационного поражения организма на фоне пастереллезной инфекции имели существенные различия в зависимости от вида воздействия патологических агентов. Та же закономерность прослеживается в результатах гематологических показателей крови, представленных в табл. 2.

Из данных таблицы видно, что острая лучевая болезнь у облученных в ЛД<sub>50/30</sub> кроликов вначале протекала без ярко выраженных клинических признаков. Скрытый период длился 10 сут. В период со 2 по 5 сут в периферической крови регистрировали выраженную лимфо- и лейкопению, показатели которых наиболее выраженными были на 10 сут: количество лимфоцитов – 35,44 ± 0,61 % (*p* < 0,001) против 49,14 ± 1,52 % у контроля, лейкоцитов – 5,93 ± 0,26 × 10<sup>9</sup>/л (*p* < 0,001) против 9,10 ± 0,12 × 10<sup>9</sup>/л у контроля (табл. 2). Разгар лучевой болезни начинался постепенно. В этот период наблюдали частичный отказ от корма, гиперемию и болезненность кожных покровов, анемию видимых слизистых оболочек, иногда с кровоизлияниями. У отдельных животных периодически отмечали диарею с незначительной примесью слизи в кале. Отмечали резко выраженную лейкопению. Указанные поражения системы крови, пищеварительного и респираторного тракта у отдельных живот-

ных прогрессировали, часть облученных (2 кролика из 5 облученных) погибала от ОЛБ на 23 и на 25 сут после облучения.

Течение пастереллезной инфекции животных 2-й группы, зараженных *P. multocida* в дозе ЛД<sub>50/14</sub>, проходило в подострой форме и характеризовалось более медленным развитием признаков фибринозной пневмонии. Как показано в табл. 2, с первых дней после появления клинических признаков болезни в крови кроликов происходило значительное увеличение общего числа лейкоцитов. С десятого дня количество лейкоцитов начинало быстро снижаться, достигнув минимальных значений на 28 сут после заражения. Процентное содержание лимфоцитов в первый день после появления клинических признаков пастереллеза резко увеличивалось, оставаясь на этом уровне в течение всего опыта, в то время как число нейтрофилов в первый день снизилось и оставалось на этом уровне до 28 сут болезни. Количество моноцитов также увеличилось в первый день заболевания, оставалось на высоком уровне, на всем протяжении опыта.

Появлялась болезненность грудной клетки при пальпации, тип дыхания – брюшной. Болезнь сопровождалась сильным болезненным кашлем, серозным или слизистым истечением из носа, часто с примесью крови, нередко конъюнктивитом, кровоизлияниями на коже, явлениями диспепсии (запор или понос). Температура тела – в пределах до 41–41,5 °С. При нарастающих признаках сердечной слабости и затруднениями дыхания часть животных (3 из 5) погибала через 26–28 сут.

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших животных обнаруживали фибринозную пневмонию, гепатизацию и мраморность легочной ткани, катаральный гастроэнтероколит.

Течение острой лучевой болезни и пастереллезной инфекции у кроликов, облученных в дозе 8,0 Гр и зараженных возбудителем пастереллеза в дозе 4,5 × 10<sup>3</sup> м.к./кг проходило в острой грудной форме. При этом состоя-

Таблица 2

Гематологические показатели крови кроликов при радиационно-пастереллезном поражении  
Hematological indices of blood of rabbits in radiation-pasteurellosis lesions

Срок исследования, сут	Группа опыта	Гемоглобин, г/л	Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л	Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гематокрит, %
3	1	112,0 ± 1,32	6,27 ± 0,52	7,84 ± 0,41	50,45 ± 0,13***	48,83 ± 4,25	2,84 ± 0,18	36,71 ± 2,23
	2	81,74 ± 0,18***	3,68 ± 0,57*	10,02 ± 0,49	32,32 ± 0,71***	57,30 ± 2,27**	7,59 ± 0,28	25,64 ± 0,67***
	3	81,17 ± 0,19***	3,51 ± 0,34**	6,93 ± 0,31	57,75 ± 0,24***	34,03 ± 1,70	3,24 ± 0,46	25,61 ± 1,52***
	4	110,0 ± 1,82	6,34 ± 0,61	8,12 ± 0,78	47,25 ± 0,13	44,43 ± 2,12	5,14 ± 1,14	39,75 ± 1,13
7	1	108,3 ± 1,94	5,58 ± 0,67	5,96 ± 0,15	55,73 ± 0,12***	44,66 ± 2,71	5,93 ± 0,24	36,84 ± 1,43
	2	85,13 ± 0,74***	4,18 ± 0,73	9,48 ± 0,55	32,09 ± 0,63***	56,43 ± 1,97*	7,43 ± 0,26	28,14 ± 1,15***
	3	80,12 ± 0,14***	3,14 ± 0,28**	5,12 ± 0,18*	49,13 ± 0,24***	37,46 ± 4,23*	5,83 ± 0,71	24,44 ± 0,41***
	4	110,0 ± 1,51	6,12 ± 0,71	8,08 ± 1,10	47,43 ± 0,12	50,06 ± 1,38	5,63 ± 1,18	40,14 ± 1,52
10	1	96,80 ± 1,11***	5,41 ± 0,11**	5,93 ± 0,26***	68,30 ± 0,10***	35,44 ± 0,61***	5,11 ± 0,94	36,40 ± 1,82
	2	93,56 ± 0,24***	4,29 ± 0,31***	8,65 ± 0,15*	31,86 ± 1,28***	54,60 ± 2,98	7,02 ± 0,31	29,93 ± 1,68***
	3	70,47 ± 0,68***	3,04 ± 0,12***	4,95 ± 0,21***	30,12 ± 0,73***	29,24 ± 1,12***	3,21 ± 0,13*	22,80 ± 1,62***
	4	109,0 ± 1,13	6,21 ± 0,12	9,10 ± 0,12	47,40 ± 0,18	49,14 ± 1,52	5,71 ± 1,02	41,10 ± 1,60
21	1	91,4 ± 1,18***	4,71 ± 1,35	5,38 ± 0,22	50,54 ± 0,12***	39,17 ± 2,21**	5,33 ± 1,54	38,70 ± 0,43**
	2	89,64 ± 0,41***	4,73 ± 0,62	7,69 ± 0,41	30,31 ± 1,55***	59,50 ± 2,11**	7,89 ± 0,36	29,61 ± 0,97***
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	111,0 ± 1,02	6,18 ± 1,01	8,12 ± 1,30	47,48 ± 0,17	49,07 ± 1,91	5,34 ± 1,52	43,10 ± 0,74
28	1	98,6 ± 1,16***	4,94 ± 1,04	5,43 ± 0,28**	49,12 ± 0,18***	41,72 ± 1,62	3,02 ± 0,31	37,08 ± 0,64**
	2	86,44 ± 0,36***	5,56 ± 0,19	4,15 ± 0,17***	34,79 ± 1,54***	55,28 ± 2,24*	7,46 ± 0,82	27,78 ± 0,85***
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	110,0 ± 1,34	6,08 ± 0,56	8,17 ± 0,73	47,52 ± 0,15	44,12 ± 2,93	5,12 ± 1,12	40,78 ± 0,48

**Примечание:** данные представлены в виде: среднее арифметическое ± средняя квадратическая погрешность (*M* ± *m*). Статистически значимое различие по отношению к контрольной группе при × – *p* < 0,05, \*\* – *p* < 0,01, \*\*\* – *p* < 0,001 по критерию Стьюдента

ние животных было угнетенное, наблюдалась адинамия, животные больше лежали, поднимались неохотно, пульс учащенный, слизистые оболочки глаз желтоватого цвета, слизистые оболочки носа, ротовой полости красноватые, сухие; отмечали отказ от корма, повышенную жажду, учащенное и затрудненное дыхание. Температура повышалась до 41–42 °С, в области глотки и шеи отмечали отеки из-за развития фарингита. Появлялась красновато-синюшная окраска кожи ушей. Иногда появлялся сильный кашель, запор, часто сменяющийся поносом с примесью крови или слизи. Вскоре после облучения в периферической крови устанавливали кратковременный лейкоцитоз со сдвигом влево, гиперсегментированные формы нейтрофилов. Уже через 1–1,5 ч после облучения и заражения лейкоцитоз сменялся прогрессирующей лейкопенией, в первую очередь, за счет лимфоцитов.

Острая лучевая болезнь на фоне пастереллезной инфекции протекала быстро, животные погибали на 2–13 сут (1 кролик на 2 сут, 2 на 3 сут, 2 на 4 сут и по 1 кролику на 5, 6, 11, 12, 13 сут) после начала заболевания при средней продолжительности жизни 6,3 сут.

При вскрытии трупов животных, павших от острого течения радиационно-пастереллезной патологии, обнаруживали отечность подкожной клетчатки в области глотки и межчелюстного пространства шеи, гиперемию и увеличение лимфатических узлов, многочисленные кровоизлияния на серозных и слизистых оболочках и в тканях паренхиматозных органов, серозный или серозно-фибринозный экссудат в грудной и брюшной полостях, отек легких.

В результате микроскопирования мазков крови и мазков-отпечатков из тканей паренхиматозных органов, окрашенных синькой Леффлера по Романовскому – Гимзе или по Граму, обнаруживали короткие, с закругленными концами овоидные биполярные палочки. В мазках, приготовленных из бульонных и агаровых культур и окрашенных по Граму, обнаруживали мелкие грамтрицательные коккоовоидные палочки-биполяры, характерные для пастерелл.

Для выделения чистых культур применяли дробный посев исследуемого материала на чашки Петри с обогащенным МПА (по 2–3 чашки на каждое исследование).

При изучении культурально-морфологических свойств микроорганизмов, выросших на простом аминокислотном сыровоточном и яичном МПА, обнаруживали колонии серовато-белого цвета, круглые, выпуклые, прозрачные с ровными краями, с диаметром 2–3 мм колонии, характерные для вида *P. multocida*. При первичном росте культуры также обнаруживали образование тонкого налета на поверхности среды, что характерно для вида *P. multocida*. На необогащенном МПА пастереллы росли в виде нежных мелких росинчатых колоний, слегка опалесцирующих в проходящем свете.

В МПБ в первые дни выращивания (24–48 ч) культура вызывала мягкое неравномерное помутнение среды. На 4–5-й дни на дне пробы обнаруживали характерный слизистый осадок, поднимающийся при ее встряхивании в виде неразвивающейся косички с полным просветлением бульона и образованием слизистого осадка.

Первоначальный рост посеянной пастереллезной культуры на среду 199 уже был отмечен после часового культивирования при 37 °С, который характеризовался в виде поверхностного белого кольца. В мазках, сделанных из этого кольца, после трехчасового культивирования было установлено наличие чистой культуры пастерелл. После 24-часового культивирования среда приобрела интенсивно красный цвет с осадком на дне пробирки.

Культуры, выделенные из патологического материала, идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и ферментативным свойствам. Установлено, что в мазках из места введения материала и органов павших животных обнаруживали неподвижные короткие, овальной формы, грамтрицательные биполярные бактерии. При изучении биохимической активности установлено, что выделенные изоляты из органов животных, зараженных пастереллами, обладали слабой биохимической активностью: они не разжижали желатин, молоко не свертывали на обычных средах с углеводами: на среде с сахарозой, декстрозой, галактозой и маннитом образовывали кислоту, на мартеновском бульоне образовывали индол, на бычьей желчи культуры не росли.

Результаты наблюдений за зараженными испытуемыми изолятами животных показали, что заболевание и гибель животных наступали в разные сроки после заражения, которые зависели от дозы заражения и происхождения изолята, то есть вида материала (органа), из которого был получен изолят.

Результаты определения вирулентности изолятов, выделенных из органов и тканей, подвергнутых комбинированному воздействию кроликов, представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Вирулентность изолятов пастерелл, выделенных из органов и тканей кроликов при радиационно-пастереллезном поражении**  
**Virulence of Pasteurella isolates isolated from organs and tissues of rabbits in radiation-pasteurellosis lesions**

№ п/п	Изолят, выделенный из органов кроликов при радиационно-пастереллезном поражении	Время гибели после заражения, час	ЛД <sub>50/14</sub> <sup>*</sup> м.к./кг
1	<i>P.m.</i> «К» – <i>P. multocida</i> , выделенная из периферической крови	120	4,9×10 <sup>3</sup>
2	<i>P.m.</i> «Л» – субкультура выделена из легких	72	2,1×10 <sup>3</sup>
3	<i>P.m.</i> «ПЧ» – субкультура выделена из печени	135	5,3×10 <sup>3</sup>
4	<i>P.m.</i> «ПО» – субкультура выделена из почек	130	5,1×10 <sup>3</sup>
5	<i>P.m.</i> «С» – субкультура выделена из селезенки	72	2,5×10 <sup>3</sup>
6	<i>P.m.</i> «ЛУ» – субкультура выделенная из лимфатического узла	72	1,9×10 <sup>3</sup>
7	Исходная культура <i>P. multocida</i> «ПП»	120	4,5×10 <sup>3</sup>

Из данных табл. 3 видно, что, пребывая (персистируя) в организме животных, подвергнутом радиационно-пастереллезному воздействию, пастереллы претерпевают существенные изменения основного биологического свойства – вирулентности, которая, в зависимости от органа персистенции, расщепляется на высоковирулентные и слабовирулентные варианты микроба.

Так, изоляты, выделенные из легких, селезенки и лимфатических узлов, оказались значительно более вирулентными по сравнению с исходной культурой: ЛД<sub>50/14</sub> изолята из легких (*P.m.* «Л») превышала таковую исходной культуры в 2,14 раза, из селезенки – в 1,80 раз, из лимфатических узлов – в 2,37 раза, составляя ЛД<sub>50/14</sub> = 2,1×10<sup>3</sup> м.к./кг, 2,5×10<sup>3</sup> м.к./кг и 1,9×10<sup>3</sup> м.к./кг, соответственно.

Одновременно с повышением вирулентности исходной культуры, последняя, персистируя в легких, печени пораженного ионизирующей радиацией и возбудителем пастереллеза организма, подвергалась расщеплению основного биологического свойства – вирулентности. Культуры, выделенные из печени и почек, оказались

слабовирулентными, вызывая гибель животных за 130 и 135 часов при введении биопробным животным  $5,1 \times 10^3$  (5100 м.к./кг) и  $5,3 \times 10^3$  (5300 м.к./кг) против  $4,5 \times 10^3$  м.к./кг у исходной культуры, которая вызывала гибель биопробных животных за 120 ч.

### Выводы

Таким образом, облучение кроликов в дозе 8,0 Гр ( $LD_{50/30}$ ), произведенное до заражения пастереллами в дозе  $LD_{50/14}$  ( $4,5 \times 10^3$  м.к./кг), отягощает течение пастереллезного процесса, способствует его генерализации и ускоряет гибель животных. Радиационно-пастереллезная инфекция протекала быстро, и животные погибали на 2–13 сут после начала заболевания при средней продолжительности жизни 6,3 сут. При вскрытии трупов обнаруживали патологоанатомические признаки острого пастереллеза: отечность подкожной клетчатки, гнойно-катаральную бронхопневмонию, отек легких.

1. При бактериологическом исследовании патматериала из органов и тканей павших от радиационно-модифицированной пастереллезной инфекции животных были выделены культуры, характерные для пастерелл вида мультацида. Изучение их культурально-морфологических и биологических свойств показало, что пребывание исходного тест-штамма – *P. multocida* «ПП» в облученном организме вызывало диссоциацию (расщепление признаков) исходной культуры на высоковирулентные и слабовирулентные варианты.

2. Степень вирулентности выделенных из пораженного гамма-излучением организма субвариантов – изолятов возбудителя пастереллеза имела органныю и тканевую зависимость: изоляты, выделенные из легких, селезенки и лимфатических узлов кроликов, больных пастереллезом, осложненным лучевой болезнью, имели более высокую вирулентность по сравнению с таковой изолятов, выделенных из почек, крови и печени животных при радиационно-пастереллезном поражении. Индукция повышения вирулентности пастерелл в легких и лимфатических органах (селезенки, лимфатических узлов) на фоне острой лучевой болезни связана, по-видимому, с тем, что наиболее радиопоражаемыми органами при лучевой болезни являются лимфоидные органы и костный мозг, а при пастереллезе – легкие.
3. В результате депрессии защитных реакций организма и активации метаболизма пастерелл под влиянием облучения течение пастереллезной инфекции приобретало генерализованный характер и быстро приводило животных к гибели. При этом течение инфекции носило острый характер, что связано с изменением биологии возбудителя – повышением вирулентности под действием ионизирующих излучений на микроорганизм.

### Благодарность

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baird E., Reid C., Cancio L.C., Gurney J.M., Burmeister D.M. A Case Study Demonstrating Tolerance of the Gut to Large Volumes of Enteral Fluids in Burn Shock. *Int. J. Burns. Trauma.* 2021;11:3:202–206. DOI: 10.1002/14651858.CD007715.pub2.
2. Cannon G., Kiang J.G. An Overview of the Impact of Radiation on Ecology: Wildlife Population. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;1–9. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793021.
3. Burmeister D.M., Johnson T.R., Lai Z., Scroggins S., DeRosa M., Jonas R.B., Zhu C., Scherer E., Stewart R.M., Schwacha M.G., Jenkins D.H., Eastridge B.J., Nicholson S.E. The Gut Microbiome Distinguishes Mortality in Trauma Patients Upon Admission to the Emergency Department. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020;88:5:579–587. DOI:10.1097/TA.0000000000002612.
4. Jones C.B., Davis C.M., Sfanos K.S. The Potential Effects of Radiation on the Gut-Brain Axis. *Radiat. Res.* 2020;193:3:209–222. Doi: 10.1667/RR15493.1.
5. Kalkeri R., Walters K., Pol W.V.D., McFarland B.C., Fisher N., Koide F., Morrow C.D., Singh V.K. Changes in the Gut Microbiome Community of Nonhuman Primate Following Radiation Injury. *BMC Microbiome.* 2021;21:1:93. DOI: 10.1186/s12866-021-02146-w.
6. Kiang J.G., Smith J.T., Cannon G., Anderson M.N., Ho C., Zhai M., Cui W., Xiao M. Ghrelin, a Novel Therapy, Corrects Cytokine and NF- $\kappa$ B-AKT-MAPK Network and Mitigates Intestinal Injury Induced by Combined Radiation and Skin-Wound Trauma. *Cell. Biosci.* 2020;10:63. DOI: 10.1186/s13578-020-00425-z.
7. Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Рыжкин С.А. Способ лечения радиационно-термических ожогов // Радиация и риск. 2023. Т.32, № 1. С 108–117. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-1-108-117. (Gaynutdinov T.R., Vagin K.N., Ryzhkin S.A. Method of Treatment of Radiation-Thermal Burns. *Radiation and Risk.* 2023;32;1:108–117. DOI: 10.21870/0131-3878-2023-32-1-108-117 (In Russ.).
8. DiCarlo A.L., Bandremer A.C., Hollingsworth B. A., Kasim S., Laniyonu A., Todd N.F., Wang S.J., Wertheimer E.R., Rios, C.I. Cutaneous Radiation Injuries: Models, Assessment and Treatments. *Radiation Research.* 2020;194:3:315–344. Doi: 10.1667/RADE-20-00120.1.
9. Köröndi S., Terhes G., Pál Z., Varga E., Harmati M., Buzás K., Urbán E. Human Pasteurellosis Health Risk for Elderly Persons Living with Companion Animals. *Emerging Infectious Diseases.* 2019;25:2:229–235. Doi: 10.3201/eid2502.180641.
10. Peng Z., Wang X., Zhou R., Chen H., Wilson B.A., Wu B. Pasteurella Multocida: Genotypes and Genomics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR.* 2019;83:4:e00014-19. Doi: 10.1128/MMBR.00014-19.
11. Kannagara D.W., Pandya D., Patel P. Pasteurella Multocida Infections with Unusual Modes of Transmission from Animals to Humans: A Study of 79 Cases with 34 Nonbite Transmissions. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020;20:9:637–651. Doi: 10.1089/vbz.2019.2558.
12. Shome R., Deka R.P., Sahay S., Grace D., Lindahl J.F. Seroprevalence of Hemorrhagic Septicemia in Dairy Cows in Assam, India. *Infection Ecology and Epidemiology.* 2019;9:1:1604064. Doi: 10.1080/20008686.2019.1604064.
13. Davis C.M., Allen A.R., Bowles D.E. Consequences of Space Radiation on the Brain and Cardiovascular System. *J. Environ. Sci. Health C Toxicol. Carcinog.* 2021;39:2:180–218. Doi: 10.1080/26896583.2021.1891825.
14. Gorbunov N.V., Kiang J.G. Brain Damage and Patterns of Neurovascular Disorder after Ionizing Irradiation. Complications in Radiotherapy and Radiation Combined Injury. *Radiat. Res.* 2021;196:1:1–16. Doi: 10.1667/RADE-20-00147.1.
15. Wang Z., Wang Q., Wang X., Zhu L., Chen J., Zhang B., Chen Y., Yuan Z. Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Development and Progression of Radiation Enteritis During Pelvic Radiotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2019;23:5:3747–3756. Doi: 10.1111/jcmm.14289.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФГБНУ «ФЦТР-ВНИИВ» для выполнения научно-исследовательской работы, государственная регистрация № 01200202604.

**Участие авторов.** Т.Р. Гайнутдинов – проведен литературный обзор по теме статьи, выполнена экспериментальная часть работы, обработан полученный материал, отредактирован текст, подготовлена рукопись. К.Н. Вагин – оказана консультативная помощь по выполнению исследований. С.А. Рыжкин – научное руководство. Ф.Х. Калимуллин – содействие и выполнение экспериментальной части работы. С.Е. Охрименко – оказана консультативная помощь в выполнении экспериментальной части работы.

**Поступила:** 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out at the expense of the funds of the subsidy allocated by the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Center for toxicological, radiation and biological safety» for the performance of research work, state registration No. 01200202604.

**Contribution.** T.R. Gaynutdinov – a literary review on the topic of the article was conducted, the experimental part of the work was performed, the received material was processed, the text was edited, the manuscript was prepared. K.N. Vagin – advisory assistance was provided on the implementation of research. S.A. Ryzhkin – scientific guidance. F.H. Kalimullin – assistance and execution of the experimental part of the work. S.E. Okhrimenko – provided advisory assistance in the implementation of the experimental part of the work.

**Article received:** 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.