

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 577.1:612.112.93:616-092.19:57.084.1:599.323.4:539.1.047

О СВЯЗИ ЕСТЕСТВЕННОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С РЕАКТИВНОСТЬЮ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

© 2023 г. И. Б. Ушаков<sup>1,\*</sup>, А. Н. Корденко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Воронежский государственный педагогический университет, Воронеж, Россия

\*E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru

Поступила в редакцию 11.01.2023 г.

После доработки 19.05.2023 г.

Принята к публикации 21.06.2023 г.

Побуждением к настоящему исследованию служили данные: 1) о связи между общей реактивностью организма и радиорезистентностью; 2) о существенной роли тучных клеток в формировании радиобиологических эффектов; 3) о значительных индивидуальных особенностях радиорезистентности организма. Цель исследования состояла в выявлении связи показателей радиорезистентности с состоянием реактивности организма, проявляющейся конституционно обусловленными особенностями тучных клеток соединительной ткани. Изучены естественная радиорезистентность и модифицирующее влияние гипоксии, гипероксии и радиопротектора индралина. Исследование выполнено на 369 белых крысах-самцах массой тела 215–240 г. Для определения индивидуальных особенностей радиорезистентности провели тотальное и кранио-каудальное  $\gamma$ -облучение животных. В качестве гипоксической пробы использовали воздействие газовой гипоксической смеси с 8%-ным содержанием кислорода. Критериями радиорезистентности служили 5- и 30-суточная выживаемость, потеря массы тела, ранняя переходящая недееспособность. Диагностическим признаком служил индекс реактивности тучных клеток кожи. Выявлены особенности связи между уровнем реактивности тучных клеток и показателями радиорезистентности. Показано, что минимальный уровень естественной радиорезистентности характерен для животных с высоким индексом реакции тучных клеток на гипоксию. Модифицирующее действие гипоксии во время облучения проявлялось у всех животных. При этом наибольший уровень модифицированной радиорезистентности отмечен у крыс со средними значениями индекса реактивности тучных клеток. В то же время при использовании индралина его радиозащитное действие наиболее выражено в группе животных с максимальной реакцией тучных клеток. Радиомодифицирующий эффект кислорода максимално выражен у крыс с максимальными значениями индекса реактивности тучных клеток и характеризуется уменьшением 5-суточной выживаемости и средней продолжительности жизни. Установленная связь между особенностями тучных клеток и радиорезистентностью может служить основой для разработки методов прогнозирования индивидуальной естественной и модифицированной радиорезистентности.

**Ключевые слова:** ионизирующая радиация, радиорезистентность, радиомодификация, гипоксия, гипероксия, индралин, тучные клетки, кожа

**DOI:** 10.31857/S0869803123040100, **EDN:** VPVLEU

Основной принцип медицины “Лечить не болезнь, а больного” в радиобиологии и радиационной медицине особенно актуален в связи с хорошо известной широтой индивидуальной радиорезистентности [1, 2]. Прогнозирование индивидуальных особенностей радиорезистентности в строгом понимании, как проблемы создания классификации “один класс – один объект”, относится, скорее, к области практической медицины, в то время как теоретическая наука занимается выявлением закономерностей, т.е. созданием классификаций, отражающих общность объектов или явлений. Исходя из этого, в предлагаемой работе

мы избегали пользоваться термином “индивидуальные особенности”, надеясь, однако, что полученные данные позволят решить некоторые проблемы выявления особенностей радиорезистентности в группах (кластерах) и возможно приблизиться к прогнозированию индивидуальной радиорезистентности.

Среди различных способов прогнозирования большое значение уделяется методам, основанным на определении исходной реактивности организма. Так была высказана мысль о связи между общей реактивностью организма и его радиочувствительностью [3]. В последующем наличие

такой зависимости было подтверждено в работе [4]. Была сформулирована плодотворная идея – на основе предварительной оценки исходного состояния и реактивности организма прогнозировать его радиочувствительность [4, 5]. Основной задачей, таким образом, должен стать поиск наиболее адекватных и информативных методик для определения реактивности конкретного живого организма.

В качестве таких методик могут быть предложены методы анализа реактивности тучных клеток (ТК) в органе, легко доступном для прижизненного исследования – в коже. Важная роль ТК в развитии радиационного синдрома, их участие в реализации парасимпатических влияний [6], в антиоксидантных процессах [7], в регуляции тканевой и сосудистой проницаемости [8], состояния сосудистой стенки [9], продукции некоторых биогенных аминов [10], заставляют обратить на них пристальное внимание. При этом [11] показана реализация радиозащитного действия серотонина через снижение напряжения кислорода и уменьшение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

В радиобиологии особое место занимают проблемы модификации лучевого поражения, радиопротекции, радиомитигации [12]. Хорошо известна высокая эффективность гипоксии в процессе облучения. Более того, гипоксический механизм является существенной частью общих процессов радиозащиты организма при использовании некоторых эффективно действующих радиозащитных средств.

Цель исследования состояла в выявлении связи особенностей радиорезистентности с состоянием реактивности организма, проявляющейся конституционно обусловленными особенностями тучных клеток соединительной ткани.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование выполнено на 369 белых крысах-самцах массой тела 215–240 г, полученных из питомника “Столбовая” (Чеховский р-н Московской обл.). Эксперименты проведены в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ) с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными. Исследования проходили с соблюдением следующих нормативных актов: Хельсинкской декларации 2000 г. “О гуманном отношении к животным”, Приказа Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”, Приказа Минздравсоцразвития России № 199н от 01.04.2016 г. “Об утверждении правил лабора-

торной практики”. Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ГНИИИАиКМ (протокол № 8).

Первый этап заключался в определении реакции ТК на гипоксическую пробу. Она осуществлялась помещением животных на 8 мин в экспериментальную установку ГНИИИАиКМ – ИГС-1. Установка включает полуоткрытые камеры из органического стекла, в которые в головной отсек подается газовая среда – кислород, атмосферный воздух или гипоксическая газовая смесь, содержащая 8% кислорода и 92% азота (ГГС-8). Состав газовой смеси в экспериментальной камере в процессе эксперимента постоянно контролировался с помощью газоанализатора Oxytest фирмы “N. V. Godart De Bilt” (Нидерланды). Кроме того, пробы из баллонов и смесителя установки постоянно анализировались на содержание кислорода и углекислоты с помощью газоанализатора ВТИ-2. В этих же камерах проводили и облучение животных при проведении экспериментов с радиомодификацией [13].

У каждой крысы непосредственно перед пробой и в момент ее окончания конхотомом № 1 (К-137) Россия, производили биопсию кожи ушной раковины. Кроме того, у 23 крыс осуществляли пробу с индралином (НПЦ “Фармзащита” ФМБА России). Препарат растворяли в янтарной кислоте (2%-ный раствор) непосредственно перед внутривентральным введением животным из расчета 50 мг/кг массы тела. Вторую биопсию кожи ушной раковины осуществляли через 10 мин после инъекции.

Для характеристики индивидуальных особенностей реактивности организма производили оценку особенностей ТК кожи ушной раковины. Все биоптаты фиксировали в жидкости Бэкера, заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы, в которых метакромасией с толудиновым синим (АО “Вектон”) при pH 4.3 выявляли тучные клетки. У каждого животного на цифровом микроскопе “Motic MBA 300” при ув.  $\times 600$  подсчитывали количество ТК в сетчатом слое дермы и содержание различных форм ТК до и после пробы. С помощью методики, описанной нами ранее [14, 15], вычисляли индекс реактивности тучных клеток (ИРТК).

Для определения индивидуальных особенностей радиорезистентности провели эксперименты с тотальным  $\gamma$ -облучением животных. Эксперименты с радиационным воздействием проводили через 7 сут после соответствующей пробы. Были поставлены четыре серии опытов, информация о которых представлена в табл. 1 и 2.

Общее облучение проводили  $\gamma$ -квантами от источника  $^{60}\text{Co}$  (1.25 МэВ) на установке “Хизотрон” (ЧССР). Мощность дозы облучения составила 176.5 сГр/мин. Для определения радиорези-

**Таблица 1.** Распределение животных по сериям при общем облучении  
**Table 1.** Distribution of animals by series at total irradiation

Вид пробы	Гипоксическая (ГГС-8)				Индралиновая
	8.7	8.7	11	11	
Доза общего облучения, Гр	8.7	8.7	11	11	9.5
Модифицирующее воздействие	—	O <sub>2</sub>	—	ГГС-8	Индралин
Число крыс	38	40	59	98	23

**Таблица 2.** Распределение животных по сериям при кранио-каудальном облучении в дозе 75 Гр  
**Table 2.** Distribution of animals by series under cranio-caudal irradiation at a dose of 75 Gy

Условия облучения	Кранио-каудальное в дозе 75 Гр		
	—	ГГС-8	кислород
Модифицирующее воздействие	—	ГГС-8	кислород
Число крыс	35	45	31

стентности при облучении в сверхвысоких дозах (75 Гр) проводили кранио-каудальное облучение при мощности дозы 45.8 сГр/с. Указанная доза в 75 Гр приходилась на геометрический центр головного мозга крысы, находящейся в тесной герметичной вентилируемой камере.

Дозиметрию проводили с помощью клинического дозиметра типа 27012 (ГДР).

В качестве радиобиологических показателей использовали такие показатели: продолжительность жизни (ПЖ), потеря массы тела, 5- и 30-суточная выживаемость. При облучении в сверхвысоких дозах (75 Гр) проводили оценку РПН по величине преходящего (временного) неврологического дефицита в баллах.

Для определения естественной радиорезистентности обучение проводили без модифицирующего воздействия (в атмосферном воздухе). Для оценки радиомодифицирующего эффекта гипоксии общее облучение проводили в атмосфере ГГС-8 на протяжении всего периода облучения (6.23 мин). Для определения радиомодифицирующего действия гипероксии проводили облучение в атмосфере чистого кислорода. В экспериментах с модификацией РПН облучение начиналось через 2–3 мин после начала подачи газовой смеси или кислорода.

Для определения радиозащитного действия индралина облучение начинали через 5 мин после введения препарата.

В качестве статистических методов использовали непараметрические методы Вилкоксона и *G*-критерия знаков. Вычисляли стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Статистически значимыми считали различия с вероятностью более 0.95 ( $p > 0.95$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего остановимся на результатах исследования реакции тучных клеток при проведе-

нии гипоксической пробы. Индекс реактивности ТК в среднем составил 136.1. Однако имели место индивидуальные различия ИРТК — от 101 до 183. Эти различия, в основном, были связаны с индивидуальными показателями секреторной активности ТК. Для оценки особенностей радиорезистентности вся выборка крыс была разделена на три класса с равными диапазонами ИРТК: 101–128; 129–156 и больше 156.

Пытаясь применить разработанный метод к определению связи естественной радиорезистентности с реактивностью ТК при развитии кроветворного синдрома, мы провели опыт с дозой 8.7 Гр. Общее облучение в этой дозе сопровождалось гибелью 68.4% крыс. Минимальная ПЖ соответствовала 9 сут, а средняя ПЖ погибших животных была равна 12.4 сут. Как можно видеть по результатам, представленным в табл. 3, животные с самыми высокими значениями ИРТК характеризуются достоверно самой низкой выживаемостью в течение 30 сут. Таким образом, можно предположить, что высокая реактивность, определяемая через свойство ТК резко усиливать секрецию биогенных аминов при экстремальном воздействии, неблагоприятно сказывается на радиорезистентности организма.

При определении уровня модификации кислородом лучевого поражения при облучении в дозе 8.7 Гр, прежде всего, отметим, что при облучении в этой дозе в атмосфере чистого кислорода заметен отчетливый утяжеляющий эффект этого модификатора. Средняя ПЖ составила всего 7.73 сут при индивидуальных различиях от 4 до 11.5 сут. Случаев выживания в течение 30 сут не было. При этом по критерию средней ПЖ и 5-суточной выживаемости, радиорезистентность крыс последнего класса была достоверно самой низкой (табл. 3).

Для исследования особенностей развития кишечного радиационного синдрома у животных с разным уровнем ИРТК мы выбрали дозу 11 Гр.

**Таблица 3.** Радиобиологические показатели у крыс с разными величинами ИРТК при тотальном облучении в дозе 8.7 Гр**Table 3.** Radiobiological parameters in rats with different values of IR SO with total irradiation at a dose of 8.7 Gy

Радиобиологические показатели	Облучение без модификации			Облучение при гипероксии		
	1 кл.	2 кл.	3 кл.	1 кл.	2 кл.	3 кл.
Число крыс	10	19	9	13	19	8
Средняя ПЖ, сут $M \pm \sigma$	18.4 ± 3.36	19.1 ± 3.45	14.8 ± 2.87	18.3 ± 3.66	16.8 ± 2.25	<b>9 ± 3.92<sup>1</sup></b>
Потери веса, % $M \pm \sigma$	5.7 ± 1.1	4.6 ± 0.73	5.9 ± 1.82	4.1 ± 1.34	3.7 ± 1.76	4.8 ± 1.51
5-суточная выживаемость, % $M \pm \sigma$	100	100	100	92.3 ± 7.09	78.9 ± 9.36	<b>12.5 ± 4.84<sup>1</sup></b>
30-суточная выживаемость, % $M \pm \sigma$	40 ± 5.55	36.8 ± 4.17	<b>21.1 ± 5.92<sup>1</sup></b>	0	0	0

Примечание. <sup>1</sup> Достоверно по сравнению с классами 1 и 2.

**Таблица 4.** Радиобиологические показатели у крыс с разными величинами ИРТК при общем облучении в дозе 11 Гр и гипоксии**Table 4.** Radiobiological parameters in rats with different values of IR TC under total irradiation at a dose of 11 Gy and hypoxia

Радиобиологические показатели	Облучение без гипоксии			Облучение при гипоксии		
	1 кл.	2 кл.	3 кл.	1 кл.	2 кл.	3 кл.
Число крыс	20	32	7	33	57	8
Средняя ПЖ, сутки $\pm \sigma$	3.5 ± 0.51	3.6 ± 0.39	3.4 ± 0.37	<b>8.1 ± 0.92<sup>2</sup></b>	<b>11.6 ± 1.13<sup>1</sup></b>	6.8 ± 1.78
Потери веса, % $\pm \sigma$	6.0 ± 1.16	4.7 ± 0.84	5.5 ± 1.28	4.4 ± 1.2	2.7 ± 0.81	4.9 ± 2
5-суточная выживаемость, % $\pm \sigma$	0	0	0	<b>75.8 ± 14.5<sup>3</sup></b>	<b>96.5 ± 12.4<sup>3,4</sup></b>	<b>62.5 ± 12.03<sup>3</sup></b>
30-суточная выживаемость, % $\pm \sigma$	0	0	0	<b>0</b>	10.6 ± 2.45	12.5 ± 1.19
Коэффициент модификации по средней ПЖ	—	—	—	<b>2.3</b>	<b>3.2</b>	2.0

Примечание. <sup>1</sup> Достоверно по сравнению с крысами 2 класса, облученными без гипоксии; <sup>2</sup> достоверно по сравнению с крысами 1 класса, облученными без гипоксии; <sup>3</sup> достоверно по сравнению с крысами, облученными без гипоксии; <sup>4</sup> достоверно по сравнению с крысами 3 класса, облученными в гипоксии.

Выбор этой дозы обусловлен тем, что, с одной стороны, при ее использовании у всех животных развивался кишечный синдром. В то же время в сочетании с ГГС-8 эта доза облучения обуславливала выживаемость более 7% крыс на 30-е сутки, т.е. была близкой к тем, что рекомендует В.Г. Владимиров и соавт. [16] для определения эффективности радиопротекторов. Однако попытки определения особенностей естественной радиорезистентности в классах крыс с различным ИРТК оказались безуспешными в связи с быстрой гибелью животных и малыми индивидуальными различиями ПЖ (табл. 4).

При изучении радиомодифицирующего действия гипоксии оказалось, что достоверный радиозащитный эффект по критерию средняя ПЖ наблюдался у крыс в группе с малыми и средними значениями ИРТК (табл. 3). По критерию 5-суточной выживаемости радиозащитный эффект гипоксии в группе со средними значениями

ИРТК был достоверно выше, чем у крыс с максимальным ИРТК кожи. Менее выраженная потеря веса к 5-м суткам и более высокая 30-суточная выживаемость, хотя и были отмечены в этом опыте, но не достигали достоверного уровня различий в выделенных группах. Однако интересно, что семь из восьми выживших крыс принадлежали классу со средними значениями ИРТК, а из семи крыс с ПЖ менее 5 сут только одна принадлежала этому классу. При анализе индивидуальных величин ПЖ крыс, облученных в условиях гипоксии, обращает внимание, что все животные, выжившие более 30 сут, имели ИРТК в диапазоне 132–157. Причем половина из них образовывали группу с ИРТК в узком диапазоне 132–135, а все остальные выжившие имели более высокие ИРТК.

При сравнении характеристик ТК у животных, погибших в первые 5 сут, оказалось, что у них среднее количество ТК с признаками голокриновой секреции, в исходном состоянии равное

**Таблица 5.** Радиобиологические показатели у крыс, облученных с индралином в дозе 9.5 Гр, в зависимости от ИРТК кожи на индралин**Table 5.** Radiobiological parameters in rats irradiated with indralin at a dose of 9.5 Gy, depending on the skin RTK for indralin

ИРТК	До 159	159–176	177 и выше
Число крыс	8	9	6
30-суточная выживаемость, % $M \pm \sigma$	$50 \pm 9.27$	$44.4 \pm 8.13$	$100 \pm 6.25^1$
Средняя ПЖ, сут $M \pm \sigma$	$23.6 \pm 6.58$	$21.8 \pm 4.69$	>30

Примечание. <sup>1</sup> По сравнению с классами 1 и 2.

**Таблица 6.** Величины РПН у крыс с разными значениями ИРТК при кранио-каудальном облучении в дозе 75 Гр**Table 6.** Wound values in rats with different values of IR TC under cranio-caudal irradiation at a dose of 75 Gy

Модификатор	-			ГГС-8			O <sub>2</sub>		
	ИРТК	1 кл	2 кл	3 кл	1 кл	2 кл	3 кл	1 л	2 кл
Число животных	9	19	7	7	26	12	7	16	8
РПН, баллы $\pm \sigma$	$174 \pm 29.6^1$	$252 \pm 38.9$	$274 \pm 40.1$	$114 \pm 25.4$	$221 \pm 39.2$	$130 \pm 41.7^2$	$224 \pm 32.3$	$261 \pm 48$	$170 \pm 24.5^2$

Примечание. <sup>1</sup> По сравнению с другими классами; <sup>2</sup> по сравнению с крысами, облученными в естественной атмосфере.

$31.63 \pm 3.22\%$ , в результате гипоксической пробы достоверно снизилось до  $24.37 \pm 3.24\%$ . У крыс, выживших в течение 30 сут, были найдены достоверно более низкие показатели голокриновой секреции ТК в исходном состоянии ( $20.29 \pm 1.79\%$ ) и значительный прирост этого показателя в биоптатах, полученных после гипоксической пробы ( $30.1 \pm 3.72\%$ ).

Для выяснения вопроса о возможности использовать методику, основанную на определении индивидуальных свойств популяции ТК кожи, для прогнозирования радиомодифицирующих эффектов при облучении в дозе, вызывающей кроветворную форму гибели, опыты провели с общим облучением в дозе 9.5 Гр и введением радиопротектора – индралина.

Реакция ТК кожи на пробное введение индралина оказалась значительно более выраженной, чем на нормобарическую гипоксию. Средняя величина ИРТК на этот фактор составила 164.4 ед. Довольно значительного уровня достигали индивидуальные особенности реагирования: величина ИРТК колебалась от 142 до 194. При облучении после введения индралина 30-суточная выживаемость крыс в среднем составила 60.9%, а средняя ПЖ, если принять ее величину для выживших крыс равной 30 сут, равнялась 24.9 сут. При разделении всех животных на три класса с равными диапазонами величин ИРТК на индралин, оказалось, что радиомодифицирующее действие индралина неодинаково в различных классах (табл. 5). Наиболее выражен радиозащитный эффект препарата в классе крыс с наиболее высокой реакци-

ей ТК на индралин, все крысы этого класса прожили более 30 сут. У животных со средними и низкими значениями ИРТК радиобиологические показатели были ниже и примерно одинаковы. Обнаруженные особенности радиорезистентности в зависимости от способа определения реактивности ТК могут быть обусловлены особенностями реакции организма на физическое и медикаментозное воздействие.

Следующий опыт был направлен на исследование связи между радиорезистентностью и реактивностью ТК при моделировании проявлений церебрального лучевого синдрома путем кранио-каудального облучения в дозе 75 Гр. При облучении в естественной атмосфере у всех животных развивались явления РПН, характеризующиеся тремором, гиперкинезами, манежными движениями, а у 27% крыс отмечались кратковременные судороги. Средняя величина РПН составила 195 баллов при индивидуальных колебаниях от 33 до 654 баллов. При этом достоверные, самые низкие баллы РПН при облучении на воздухе были обнаружены у животных с самым низким ИРТК (табл. 6).

При облучении в условиях гипоксии средняя величина РПН у крыс составила 173 балла при варьировании от 20 до 362. При этом различия РПН по сравнению с крысами, облученными без гипоксии, не достигали уровня достоверности. Однако в классе с максимальной ИРТК при сравнении с животными, облученными на воздухе, выявлено более чем двукратное снижение показателей РПН (табл. 6).

При облучении в атмосфере чистого кислорода средняя величина РПН составила 222 ед., что немного (недостаточно) выше, чем при облучении в естественной атмосфере. Несколько большим был диапазон различий индивидуальных неврологических проявлений лучевой реакции. При этом степень выраженности РПН в классе крыс с максимальными значениями ИРТК была достоверно меньше, чем в аналогичном классе при облучении на воздухе (табл. 6). Это позволяет высказать предположение о различиях в механизмах и составе секреторной реакции ТК на воздействия разной природы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, необходимо отметить следующее.

1. При моделировании кишечного радиационного синдрома обнаружена обратная связь между выраженностью реакции тучных клеток на гипоксию с такими показателями, как средняя продолжительность жизни и 5-суточная выживаемость. Выявленная связь имеет место при облучении в естественной атмосфере, при радиационном воздействии в условиях гипоксии, а также в условиях гипероксии.

2. Обнаруженная закономерность подтверждается и при моделировании кровяного синдрома. При этом наиболее выраженное радиозащитное действие гипоксии в момент облучения наблюдается у животных со средней степенью реакции тучных клеток на гипоксию.

3. При моделировании проявлений церебрального радиационного синдрома минимальные проявления ранней переходящей недееспособности при обучении в естественной атмосфере наблюдали у животных с низкой реактивностью тучных клеток. При модификации этих эффектов, как гипоксией, так и кислородом, снижение показателей ранней переходящей недееспособности наиболее выражено у крыс с высокими показателями реакции тучных клеток на гипоксию.

Полученные экспериментальные данные доказывают существование достоверной связи между реактивностью тучных клеток и проявлениями естественной и модифицированной радиорезистентности в широком диапазоне доз, при формировании основных радиобиологических синдромов. Это позволяет сделать заключение о том, что конституционно обусловленные особенности реакции тучных клеток на гипоксию могут быть использованы для определения индивидуальных проявлений радиорезистентности. Есть основания полагать, что средний уровень реактивности тучных клеток организма может быть связан с благоприятным прогнозом радиомодифицирующего действия гипоксии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Applegate K.E., Rühm W., Wojcik W., Bourguignon M.* Individual response of humans to ionising radiation: governing factors and importance for radiological protection // *Radiat. Environ. Biophys.* 2020. V. 59. № 2. P. 185–209. <https://doi.org/10.1007/s00411-020-00837-y>
2. *Поспихил М., Ваха М.* Индивидуальная радиочувствительность и методы ее проявления: монография. М.: Энергоатомиздат, 1986. 108 с. [*Pospishil M., Vaha M.* Individualnaya radiochuvstvitelnost i metody yee proyavleniya: monografiya [Individual radiosensitivity and methods for its visualization]. M.: Energoatomizdat, 1986. 108 p. (In Russ.)]
3. *Даренская Н.Г.* Возможности прогнозирования индивидуальной радиочувствительности // *Мед. радиология.* 1986. Т. 31. № 12. С. 47–52. [*Darenskaya N.G.* Vozmozhnosti prognozirovaniya individualnoy radiochuvstvitelnosti [Possibilities of giving prognose to individual radiosensitivity] // *Med. Radiologiya.* 1986. V. 31. № 12. P. 47–52. (In Russ.)]
4. *Даренская Н.Г., Короткевич А.О.* Неспецифическая реактивность организма и принципы формирования индивидуальной резистентности (подходы к прогнозированию ранних и ближайших последствий воздействия ионизирующего излучения). М.: Воентехиниздат, 2001. 240 с. [*Darenskaya N.G., Korotkevich A.O.* Nespecificeskaya reaktivnost' organizma i principy formirovaniya individual'noj rezistentnosti (podhody k prognozirovaniyu rannih i blizhajshih posledstvij vozdeystviya ioniziruyushchego izlucheniya). M.: Voentekhnizdat, 2001. 240 p. (In Russ.)]
5. *Штемберг А.С., Ушаков И.Б., Шафиркин А.В.* Физиология: реактивность и резистентность организма млекопитающих: Учебник для вузов. М.: Юрайт, 2019. 471 с. [*Shtemberg A.S., Ushakov I.B., Shafirkin A.V.* Fiziologiya: reaktivnost' i rezistentnost' organizma mlekopitayushchih: Uchebnik dlya vuzov. M.: Yurajt, 2019. 471 p. (In Russ.)]
6. *Forsythe P.* The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function // *Methods Mol. Biol.* 2015. V. 1220. P. 141–154.
7. *Abdelzاهر W.Y., AboBakr A.A., Tahawy N.* Mast cell stabilizer modulates Sirt1/Nrf2/TNF pathway and inhibits oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat model // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2020. № 20. P. 101–109.
8. *Lee C.G., Moon S.R., Cho M.Y., Park K.R.* Mast Cell degranulation and vascular endothelial growth factor expression in mouse skin following ionizing irradiation // *J. Radiat. Res.* 2021. V. 13. 62 (5). P. 856–860. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab067>
9. *Goncharenko E.N., Graevskaia E.E., Kravtsov G.M.* Mechanism of mobilization of biogenic amines from rat mast cells in radiation protected conditions // *Radiobiologiya.* 1986. № 5. P. 631–637.
10. *Park K.R., Monsky W.L., Lee C.G. et al.* Mast Cells Contribute to Radiation-Induced Vascular Hyperpermeability // *Radiat. Res.* 2016. V. 185 (2). P. 182–189. Epub 2016 Jan 15. <https://doi.org/10.1667/RR14190.1>

11. *Vasin M.V., Ushakov I.B.* Potential Ways to Increase Organism Resistance to the Damaging Action of Ionizing Radiation with Radiomitigators // *Biology Bulletin Reviews*. 2019. V. 9. № 6. P. 503–519.
12. *Vacek A., Tacev T., Hofer M.* Modulation of radioprotective effects of respiratory hypoxia by changing the duration of hypoxia before irradiation and by combining hypoxia and administration of hemopoiesis-stimulating agents // *Strahlenther Onkol*. 2001. V. 177 (9). P. 474–481.  
<https://doi.org/10.1007/pl00002429>
13. *Ушаков И.Б.* Комбинированные воздействия в экологии человека и экстремальной медицине. М.: ИПЦ “Издательство”, 2003. 442 с. [*Ushakov I.B.* *Kombinirovannye vozdeistvia v ekologii cheloveka i ekstremalnoi meditsine*. [Combined effects in human ecology and extreme medicine] M.: IPTS “Izdat-sentr”, 2003. 442 p. (in Russ.)]
14. *Барabanов О.И., Рог А.И., Быков Э.Г., Жукова А.И.* Алгоритм и программы методики контроля однородности групп медико-биологических объектов в автоматизированных исследованиях // Рукопись деп. ВИНТИ 30.05.91. № 2274–В91. [*Barabanov O.I., Rog A.I., Bykov E.G., Zhukova A.I.* *Algoritm i programmy* my metodiky kontrolya odnorodnosti grupp mediko-biologicheskikh objektov v avtomatizirovannykh issledovaniyakh [Algorithm and programs for control methods of homogeneity in medico-biological objects groups in the automizing investigations] // *Rukopis dep. VINITI* 30.05.91. № 2274–В91]
15. *Ушаков И.Б., Корденко А.Н.* Использование метода оценки секрета тучных клеток кожи для определения возможного индивидуального радиомодифицирующего действия гипоксии // *Радиация. биология. Радиоэкология*. 2022. Т. 62. № 2. С. 180–184. [*Ushakov I.B., Kordenko A.N.* Using the evaluation method for mast cells secretom of skin for the determination of possible radiomodificative influence of hypoxia // *Radiation biologiya. Radioekologiya*. 2022. V. 62. № 2. P. 180–184. (In Russ.)]
16. *Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В.* Радиопротекторы: структура и функция: монография. Киев: Изд-во “Наук. думка”, 1989. 264 с. [*Vladimirov V.G., Krasilnikov I.I., Arapov O.V.* *Radio-protectors: struktura i funkciya: monografiya* [Radio-protectors: structure and functions: monography]. Kiev: Naukova dumka, 1989. 264 p. (In Russ.)]

## On the Relationship of Natural and Modified Radioresistance with Mast Cell Reactivity

I. B. Ushakov<sup>a, #</sup> and A. N. Kordenko<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Voronezh State Pedagogical University, Voronezh, Russia*

<sup>#</sup>*E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru*

This study was caused by accumulation of the data concerning: 1) relationship between the general reactivity of the body and radioresistance; 2) essential role of mast cells in the formation of radiobiological effects; 3) significant individual features of body radioresistance. Purpose of the study was to identify the relationship of radioresistance indicators with the state of body reactivity, manifested by constitutionally determined features of connective tissue mast cells. Natural radioresistance and modifying effect of hypoxia, hyperoxia and indralin radioprotector were considered. The study was performed on 369 white male rats weighing 215–240 g. To determine the individual characteristics of radioresistance, total and cranio-caudal irradiation of animals was performed. As a hypoxic test, hypoxic gas mixture with 8% oxygen content was used. The criteria of radioresistance were 5- and 30-day survival, weight loss, early transient disability. Index of reactivity of skin mast cells was considered as the diagnostic sign. Relationship features between the level of mast cell reactivity and radioresistance indicators were revealed. It has been shown that the minimum level of natural radioresistance is typical for animals with a high index of mast cell response to hypoxia. The modifying effect of hypoxia during irradiation was manifested in all animals. Also, the highest level of modified radioresistance was observed in rats with average values of the mast cell reactivity index. At the same time, When indralin was used, its radioprotective effect was most pronounced in the group of animals with the maximum reaction of mast cells. The radiomodifying effect of oxygen is mostly expressed in rats with the maximum values of the mast cell reactivity index and is characterized by a decrease in 5-day survival and average life expectancy. The relationship between the characteristics of mast cells and radioresistance can serve as a basis for the development of methods for predicting individual natural and modified radioresistance.

**Keywords:** ionizing radiation, radioresistance, radiomodification, hypoxia, hyperoxia, indralin, mast cells, skin