

УДК 577.3:599.323.4

## ВЛИЯНИЕ КСИЛАЗИН-ЗОЛЕТИЛОВОЙ АНЕСТЕЗИИ НА РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЫШЕЙ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ РЕНТГЕНОВСКИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ, ПРОТОНАМИ И ИОНАМИ УГЛЕРОДА

© 2022 г. Член-корреспондент РАН В. Е. Балакин<sup>1,\*</sup>, О. М. Розанова<sup>2</sup>,  
Е. Н. Смирнова<sup>2</sup>, Т. А. Белякова<sup>1</sup>, Н. С. Стрельникова<sup>1</sup>

Поступило 06.04.2022 г.  
После доработки 20.05.2022 г.  
Принято к публикации 20.05.2022 г.

Изучено влияние ксилазин-золетиловой анестезии на радиочувствительность мышечной ткани при облучении протонами, ионами углерода в двух областях кривой Брэгга и рентгеновским излучением по критериям 30-дневной выживаемости, динамики гибели, средней продолжительности жизни погибших мышечных тканей. Максимальное влияние анестезии в 3.3 раза наблюдали по снижению гибели мышечных тканей при облучении ионами углерода в пике Брэгга, при облучении до пика это влияние составляло 1.2 раза. При облучении протонами в пике Брэгга защитное действие анестезии в 1.7 раза наблюдалось только в дозе 8.5 Гр. При облучении мышечной ткани рентгеновским излучением в дозах 6.0–8.5 Гр коэффициент влияния анестезии составлял 1.7–2. С помощью метода 30-дневной выживаемости показано, что применение ксилазин-золетил смеси существенно изменяет радиочувствительность мышечной ткани в зависимости от дозы облучения и качества источника излучения.

*Ключевые слова:* протоны, ионы углерода, кривая Брэгга, мышцы, выживаемость, золетил-ксилазиновая анестезия

**DOI:** 10.31857/S2686738922050043

В последнее время в связи с использованием ускоренных заряженных частиц для терапии рака, требующей высокоточного контроля позиционирования пациентов, возникает необходимость использования анестезии [1]. Анестезия оказывает действие на многие физиологические параметры, которые влияют как на результат лечения, так и на радиочувствительность организма. Наблюдаемые эффекты зависят от состава анестезирующей смеси, концентрации, режима введения, вида и возраста животных, критерия регистрации поражения, диапазона доз при тотальном или локальном облучении. Основная часть исследований проведена с использованием фотонных излучений с низкими значениями линейной потери энергии (ЛПЭ) [2], тогда как уско-

ренные заряженные частицы характеризуются высокими значениями ЛПЭ особенно в пике Брэгга, где происходит максимальное выделение энергии в конце пробега частиц. Биологическое действие протонов и ионов углерода, которые чаще всего используются в адронной терапии, в значительной степени зависит не только от дозы, но и от ЛПЭ [3, 4], поэтому для решения практических задач новых видов радиотерапии необходимо исследование радиочувствительности объектов в разных областях кривой Брэгга, которая характеризуется изменением ЛПЭ в зависимости от расстояния, пройденного через вещество. Актуальным является также поиск новых безопасных способов иммобилизации животных не только для точного позиционирования в определенных координатах, но и для снижения движений, связанных с дыханием [5].

Другой областью, для которой исследование биологического действия заряженных частиц имеет важное значение, является освоение дальнего космоса. Наиболее опасными для человека являются галактические космические лучи, состоящие примерно из 87% протонов высокой энергии, 12% альфа-частиц и 1% более тяжелых ионов. До сих пор оценка радиационного риска

<sup>1</sup> Филиал «Физико-технический центр» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института им. П.Н. Лебедева Российской академии наук, Протвино, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Россия

\*e-mail: balakin@ftcfian.ru

для космонавтов почти полностью основывается на экстраполяции данных, полученных от излучений с низкой ЛПЭ [6, 7].

Целью нашей работы являлось исследование влияния анестезии на радиочувствительность мышей по тесту 30-суточной выживаемости при тотальном облучении мышей пучками протонов и ионов углерода *in vivo* до и в пике Брэгга, а также рентгеновским излучением.

Эксперименты проводили в соответствии с международными требованиями на 2-месячных самцах мышей колонии SHK (30–35 г), которых содержали в стандартных условиях вивария [8], а план экспериментов был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биологической безопасности и биоэтике (протокол № 26/2021 от 09.02.2021). В работе было использовано 405 мышей. Животные были разделены на две группы для облучения с анестезией и без. Каждую из групп делили на подгруппы ( $n = 10–15$ ) для облучения разными видами излучения и дозами. По отдельным экспериментальным точкам проведено 2–3 независимых эксперимента.

Животных облучали тотально в индивидуальных хорошо вентилируемых контейнерах. Мышей анестезировали за 10 мин до облучения комбинацией селективных препаратов ксилазина (Interchemie, Нидерланды) в дозировке 0.7 мг/кг и золетила 100 (Virbac, Франция) – 3.4 мг/кг. Препараты и дозы были подобраны на основе литературных данных о составе и механизмах действия соединений, а также биомедицинских результатах, полученных на мышах [9, 10]. Золетил 100 представляет собой смесь золазепам и тилетамина, обладающую противотревожным, седативным, вызывает миорелаксацию и полностью устраняет болевую чувствительность. Ксилазин – агонист центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов, оказывает седативное, анальгезирующее, анестезирующее, миорелаксирующее действие, а также обладает синергетическим эффектом в отношении золетила, что позволяет значительно уменьшить дозу препарата. Ксилазин характеризуется выраженным гипотензивным эффектом, что приводит к снижению частоты дыхания и гипоксии тканей [11], и может влиять на радиочувствительность мышей. Ранее нами при исследовании действия различных доз протонов и ионов углерода было показано отсутствие влияния данного наркоза на уровень цитогенетических повреждений в клетках костного мозга, состояние тимуса и селезенки, а также на поведение у необлученных и облученных мышей в короткие и отдаленные сроки после облучения [12, 13]. Глубину наркоза оценивали визуально по отсутствию некордированных движений у мыши и отрицательной реакции на болевой раздражитель в виде зажатия хвоста пинцетом. Выбранная схема ане-

стезии обеспечивала обездвиживание мышей во время укладки и облучения, а также 100% выход мышей из наркоза без введения дополнительных антагонистических препаратов и отсутствие гибели животных.

В качестве излучения с низким значением ЛПЭ применяли рентгеновское излучение (РИ). Мышей облучали РИ в диапазоне доз 6.0–8.5 Гр на установке РУТ (200 кВ, 1 Гр/мин, 2 кэВ/мкм) в Центре коллективного пользования “Источники излучения” (ИБК, Пушкино).

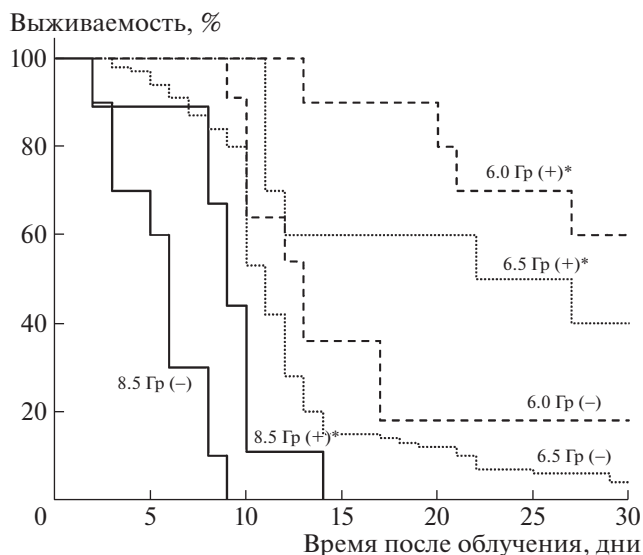
Облучение животных протонами проводили на комплексе протонной терапии ФТЦ ФИАН (Протвино) тонким сканирующим пучком с одного направления в импульсном режиме (длительность импульса 200 мс, 1 импульс в 2 с) и сигмой пучка – 2.8–3.6 мм в двух областях кривой Брэгга дозами 6.5–8.5 Гр. Верификацию положения мышей проводили лазерной системой позиционирования. При облучении до пика Брэгга протонами с энергией частиц 150 МэВ ЛПЭ, рассчитанная по программе планирования, составляла  $0.7 \pm 0.04$  кэВ/мкм, а в пике Брэгга энергия частиц на выходе из ускорителя составляла 91–123 МэВ при среднем значении ЛПЭ  $2.5 \pm 0.7$  кэВ/мкм. Контроль дозы проводили дозиметром РТW UNIDOS (Германия) и дозиметрической пленкой (ЕВТ3, США) с погрешностью поглощенной дозы ~5%.

Облучение мышей моноэнергетическим пучком ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в дозе 6.5 Гр осуществлялось на установке “Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70” НИЦ “Курчатовский институт” – ИФВЭ (Протвино) в условиях, описанных ранее [14]. Расчетная величина ЛПЭ ионов углерода при позиционировании мышей до пика Брэгга равнялась 15 КэВ/мкм, а в модифицированном пике Брэгга – 39 КэВ/мкм. Дозиметрию проводили по показаниям монитора, ТЛД дозиметров типа ММТ. Профили пучка и равномерность поперечного облучения контролировали с помощью радиохромной пленки ЕВТ-3 (CafChromic, США).

После облучения в течение 30 сут ежедневно учитывали и взвешивали мышей. Влияние анестезии оценивали по динамике гибели, средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших животных и изменению массы тела.

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

На рис. 1 представлены кривые выживаемости мышей, облученных сублетальными и летальными дозами РИ. Облучение мышей РИ в присут-



**Рис. 1.** Динамика гибели мышей, облученных РИ в диапазоне доз 6.5–8.5 Гр: (–) – без анестезии; (+) – с анестезией, \* $p \leq 0.01$  по сравнению с не анестезированными мышами.

ствии анестезии приводит к значительному повышению 30-суточной выживаемости ( $p \leq 0.01$ ) при всех дозах. СПЖ погибших мышей, облученных в дозе 6.0 Гр с анестезией, составила  $20 \pm 5$  сут, а без анестезии –  $13 \pm 3$  сут. СПЖ мышей, облученных в дозах 6.5 и 8.5 Гр, не зависела от наличия анестезии и в среднем равнялась  $13 \pm 5$  и  $6 \pm 3$  сут соответственно.

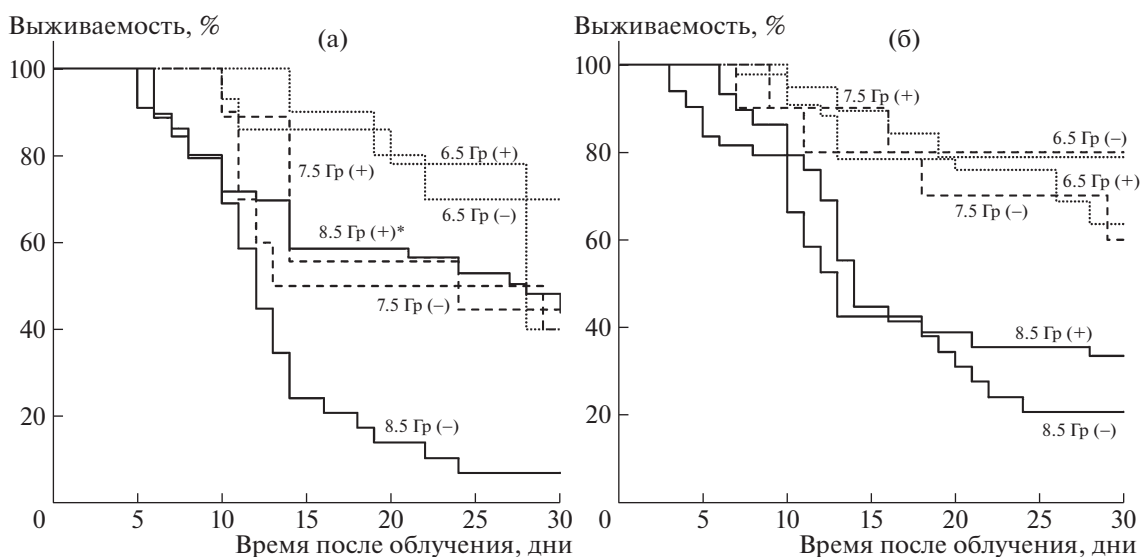
Во всех группах животных наблюдалось снижение массы тела. У мышей, облученных в дозе

6.0 Гр, снижение веса не зависело от применения анестезии, и максимальная 20% потеря массы тела наблюдалась на 13-е сутки после облучения. При облучении в дозе 6.5 Гр в первые сутки масса тела мышей снижалась одинаково на 5%. Максимальная потеря веса на 30%, характеризующая острую стадию лучевой болезни, при которой гибнут животные, в подгруппе без анестезии происходила на 9-е сутки, а в подгруппе анестезированных мышей только к 13-м суткам. При облучении в дозе 8.5 Гр снижение веса на 30% наблюдалось на 9-е сутки после облучения РИ и не зависело от наличия анестезии.

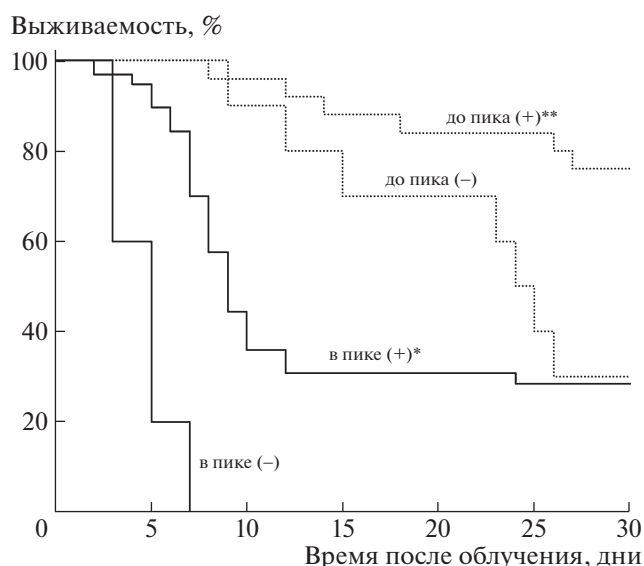
Как видно из данных на рис. 2а, анестезия не влияла на выживаемость мышей при облучении протонами в пике Брэгга в дозах 6.5 и 7.5 Гр. При облучении анестезированных мышей в дозе 8.5 Гр наблюдалось значительное повышение выживаемости: к 30-м суткам выжило 43% животных по сравнению с не анестезированными мышами, где этот показатель был всего 7%.

Во всех группах не зависимо от величины дозы и наличия анестезии наблюдалась максимальная потеря веса мышей до 25–30 % на 12–14-е сутки после облучения протонами. СПЖ погибших животных составила для групп 6.5 Гр –  $20 \pm 5$  сут; 7.5 Гр –  $13 \pm 4$  сут; 8.5 Гр –  $13 \pm 5$  сут.

Облучение мышей протонами в этом же диапазоне доз до пика Брэгга имитирует облучение тканей, находящихся до опухоли, и моделирует действие галактического излучения на организм. Это положение на кривой Брэгга характеризуется более низким значением ЛПЭ протонов по сравнению с облучением в пике Брэгга или РИ. Как видно из результатов на рис. 2б, анестезия не вли-



**Рис. 2.** Динамика гибели мышей, облученных протонами (а) в пике Брэгга и (б) до пика Брэгга в диапазоне доз 6.5–8.5 Гр: (–) – без анестезии; (+) – с анестезией, \* $p \leq 0.01$  по сравнению с не анестезированными мышами.



**Рис. 3.** Динамика гибели мышей, облученных ионами углерода до и в пике Брэгга в дозе 6.5 Гр: (-) – без анестезии; (+) – с анестезией, \* $p \leq 0.01$  по сравнению с не анестезированными мышами; \*\* $p \leq 0.05$  по сравнению с не анестезированными мышами.

яла на динамику гибели мышей, характер течения лучевой болезни и СПЖ погибших животных после облучения протонами до пика Брэгга.

Для количественного определения действия анестезии при облучении РИ и протонов мы рассчитывали фактор изменения дозы (ФИД) как отношение полулетальных доз ( $LD_{50/30}$ ) при введении модифицирующего вещества и без него. Для определения  $LD_{50/30}$ , при которой выживает 50% животных в течение месяца, использовали пробит-анализ в качестве метода преобразования кривых смертности. Для РИ ФИД = 1.13, что свидетельствует о слабом защитном эффекте анестезии в исследованном диапазоне доз. Для протонов в пике Брэгга ФИД = 0.94, а до пика ФИД = 0.95, т.е. не выявлено влияния анестезии на радиочувствительность мышей.

В отличие от протонов влияние анестезии на 30-суточную выживаемость мышей при облучении ионами углерода в дозе 6.5 Гр оказалось значимым, как в положении до пика, так и в пике Брэгга (рис. 3). После облучения мышей без анестезии в пике Брэгга к 7-м суткам наблюдалась 100%-ная гибель, а при использовании анестезии 30% животных доживало до 30 сут, основная гибель наблюдалась в течение 10 сут с потерей веса до 30%, а СПЖ погибших животных не отличалась. При облучении мышей ионами углерода до пика Брэгга 30-суточная выживаемость в экспериментальных группах резко различалась: без анестезии составляла 30%, а с анестезией – 76%. СПЖ погибших животных не отличалась и в

среднем составляла  $18 \pm 7$  сут. Максимальное снижение веса животных фиксировалось на 16-е сутки после облучения: в подгруппе с анестезией – на 15–20%, а в подгруппе без анестезии – на 25–30%.

Таким образом, как при облучении РИ, так и ускоренными ионами углерода, резко отличающимися значениями ЛПЭ и спецификой взаимодействия с живой материей, мы наблюдали одинаковое снижение потери массы тела в присутствии анестезии у животных, что указывает на реализацию защиты в наиболее критической первой стадии лучевой болезни. Возможно, защитное действие анестезирующих веществ происходит за счет расслабления гладкой мускулатуры и гипоксии в активно делящихся чувствительных клетках кишечного эпителия [9]. Это наблюдение является неожиданным, поскольку в многочисленных работах на клеточных и организменных моделях, в том числе и нами было показано, что ионы углерода обладают гораздо более повреждающим воздействием по сравнению с фотонными излучениями, и эффект слабо зависит от содержания кислорода в тканях [15, 16].

Влияние анестезии на радиационное поражение оценивали также по значениям площади под кривыми, отражающими динамику гибели мышей в течение 30 сут после воздействия излучений в зависимости от ЛПЭ (табл. 1).

Максимальный защитный эффект анестезии в 3.3 раза проявлялся при облучении мышей ионами углерода в пике Брэгга в дозе 6.5 Гр, а при облучении до пика в той же дозе влияние уменьшалось до 1.2. При облучении протонами в дозах 6.5 и 7.5 Гр как до, так и в пике Брэгга влияние анестезии на радиочувствительность мышей незначительно, но при облучении в пике Брэгга самой высокой дозой 8.5 Гр наблюдался защитный эффект: выживаемость возрастала в 1.7 раза. Значительное защитное действие анестезии по этому критерию показано и при действии РИ: в 1.7 раза для доз 6.0 и 8.5 Гр и в 2 раза для дозы 6.5 Гр. Полученные результаты показывают, что для объяснения наблюдаемых эффектов при использовании данной анестезии, обладающей гипоксическим действием, недостаточно классических представлений, согласно которым плотниоизирующее излучение в отличие от рентгеновского имеет слабую зависимость от кислородного эффекта. В литературе существуют указания на то, что уменьшение нарушений функций нервной системы с помощью седативных веществ, которые входят в исследованную нами комбинацию анестезии, помогают уменьшить негативные последствия облучения [17]. Отдельным важным вопросом, требующим дальнейшего изучения и обсуждения, является участие ингибирования или стимулирования различных клеточных рецепто-

**Таблица 1.** Результаты определения площади под кривыми выживаемости мышей после облучения в разных дозах излучениями с различной ЛПЭ

Вид излучения	ЛПЭ, кЭВ/мкм	Доза, Гр	Площадь под кривой, усл. ед.		Отношение показателей (I/II)
			без анестезии (I)	с анестезией (II)	
Рентгеновское	2.0	6.0	1551	2610	0.6:1
		6.5	1325	2410	0.5:1
		8.5	560	889	0.6:1
Протоны до пика Брэгга	0.7	6.5	2676	2606	1.0:1
		7.5	2500	2600	1.0:1
		8.5	1708	1704	1.0:1
Протоны в пике Брэгга	2.5	6.5	2650	2571	1.0:1
		7.5	2060	2176	0.9:1
		8.5	1354	2085	0.6:1
Ионы углерода до пика Брэгга	15	6.5	2240	2700	0.8:1
Ионы углерода в пике Брэгга	39	6.5	590	1447	0.4:1

ров в формировании системного ответа организма на облучение, поскольку известно, что используемая в нашей работе комбинация препаратов содержит соединения с хорошо изученным действием на NMDA-рецепторы и  $\alpha 2$ -адренорецепторы [18].

Таким образом, нами было показано, что применение ксилазин-золетиловой анестезии существенно снижает гибель животных при действии РИ и ионов углерода при облучении до и в пике Брэгга, при облучении протонами такого влияния не выявлено. Эти факты еще раз указывают на многообразие сигнальных путей клеточного и тканевого взаимодействия в отдаленной реализации начальных повреждений при действии ускоренных частиц с различными ЛПЭ при облучении *in vivo*. В связи с тем, что состав анестезии, использованный в нашей работе, применяется только для животных, полученные данные прежде всего имеют практическое значение при внедрении новых методов радиотерапии в ветеринарии, разработке адекватных моделей для биомедицины, доклинических испытаний новых источников излучения, а также исследования механизмов сочетанного действия фармакологических веществ и радиации с высокими значениями ЛПЭ.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Лаборатории ионного лучевого комплекса НИЦ “Курчатовский институт” В.А. Пикалову и Группы ускорительной физики ФТЦ ФИАН А.Е. Шемякову за помощь в организации и проведении экспериментов на оборудовании “Радиобиологического стенда на углеродном пучке У-70” и комплекса протонной терапии ФТЦ ФИАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа по исследованию влияния анестезии на биологическую эффективность протонов и ускоренных ионов углерода на мышцах *in vivo* выполнена в рамках фундаментальных научных исследований по темам, которые соответствуют ГЗ № 075-00381-21-00 (ИТЭБ РАН), а также договора НИР № 01/21 между ФТЦ ФИАН и ИТЭБ РАН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li L.W., Chua G.W., Wenjun K., et al. Anaesthesia for radiotherapy in paediatric oncology—a retrospective observational study in an Asian population // Chin. Clin. Oncol. 2021. V. 10. № 3.
2. Гугушвили Б.С., Джанджгава И.М., Кахиани Э.Д., и др. Радиопротекторы (справочник). Тбилиси: Мецниерева; 1987.

3. *Vanderwaeren L., Dok R., Verstrepen K., et al.* Clinical progress in proton radiotherapy: biological unknowns // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13. № 4.
4. *Durante M., Debus J., Loeffler J.S.* Physics and biomedical challenges of cancer therapy with accelerated heavy ions // *Nat. Rev. Phys.* 2021. V. 3. № 12. P. 777–790.
5. *Yang R., Duan C., Yuan L., et al.* Inhibitors of HIF-1 $\alpha$  and CXCR4 mitigate the development of radiation necrosis in mouse brain // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018. V. 100. № 4. P. 1016–1025.
6. *Cucinotta F.* (NASA Lyndon B. Johnson Space Center Houston, Texas), *Kim M.H., Chappell L.* (U.S.R.A., Division of Space Life Sciences Houston, Texas). Space radiation cancer risk projections and uncertainties – 2012. NASA Technical Publication; 2013 Report No.: TP-2013–0217375. Houston: NASA.
7. *Simpson J.A.* Elemental and isotopic composition of the galactic cosmic-rays // *Annu. Rev. Nucl. Particle. Sci.* 1983. V. 33. P. 323–381.
8. *Smith J., van den Broek F., Martorell J., et al.* Principles and practice in ethical review of animal experiments across Europe: summary of the report of the FELASA working group on ethical evaluation of animal experiments // *Laboratory Animals*. 2007. V. 41. № 2. P. 143–160.
9. *Огнева Н.С., Савченко Е.С., Таболякова Л.А.* Анестезия самок мышей при хирургической трансплантации эмбрионов // *Биомедицина*. 2021. Т. 17. № 3Е. С. 64–69.
10. *Zhang Y.M., Yu D.X., Yin B.S., et al.* Xylazine regulates the release of glycine and aspartic acid in rat brain // *J. Vet. Res.* 2018. V. 62. № 1. P. 121–128.
11. *Старокожева Я.К., Климов П.В.* Оценка клинических эффектов агонистов альфа2-адренорецепторов-медетомидина и ксилазина в рандомизированном двойном слепом исследовании // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2017. № 4. С. 105–108.
12. *Balakin V.E., Rozanova O.M., Smirnova E.N., et al.* The effect of low and medium doses of proton pencil scanning beam on the blood-forming organs during total irradiation of mice // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020. V. 494. P. 231–234.
13. *Sorokina S.S., Zaichkina S.I., Rozanova O.M., et al.* The early delayed effect of accelerated carbon ions and protons on the cognitive functions of mice // *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* 2020. V. 47. P. 1651–1658.
14. *Заичкина С.И., Розанова О.М., Смирнова Е.Н. и др.* Оценка биологической эффективности ускоренных ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в ускорительном комплексе У-70 по критерию выживаемости мышей // *Биофизика*. 2019. Т. 64, № 6. С. 1208–1215.
15. *Wang L., Frank S.J.* Principles of radiobiology. In: *Frank S.J., Zhu X.R.*, editors. *Proton Therapy Indications Techniques and Outcomes*. New York: Elsevier; 2020. P. 2–13.
16. *Tinganelli W., Durante M.* Carbon Ion Radiobiology // *Cancers (Basel)*. 2020. V. 12. № 10.
17. *Свердлов А.Г.* Биологическое действие нейтронов и химическая защита. Л: Наука, 1974.
18. *Шарапов М.Г., Гудков С.В., Ланкин В.З. и др.* Роль глутатионпероксидаз и пероксиредоксинов при свободнорадикальных патологиях // *Биохимия*. 2021. Т. 86. № 11. С. 1635–1653.

## THE EFFECT OF XYLAZINE/ZOLETIL ANESTHESIA ON THE RADIOSENSITIVITY OF MICE UNDER TOTAL IRRADIATION WITH X-RAYS, PROTONS AND CARBON IONS

Corresponding Member of the RAS **V. E. Balakin<sup>a, #</sup>, O. M. Rozanova<sup>b</sup>, E. N. Smirnova<sup>b</sup>,  
T. A. Belyakova<sup>a</sup>, and N. S. Strelnikova<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Branch “Physical-Technical Center” of P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences,  
Protvino, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

<sup>#</sup>e-mail: balakin@ftcfian.ru

The effect of xylazine-zoletil anesthesia on the radiosensitivity of mice irradiated with protons, carbon ions in two regions of the Bragg curve, and X-ray radiation was studied according to the criteria of 30-day survival, dynamics of death, and the average life span of dead mice. The maximum effect of anesthesia by 3.3 times was observed to reduce the death of animals during irradiation with carbon ions in the Bragg peak, with irradiation before the peak the effect was 1.2 times. In the case of proton irradiation at the Bragg peak, the protective effect of anesthesia by a factor of 1.7 was observed only at a dose of 8.5 Gy. Under mice were irradiated with X-ray in the dose range of 6.0–8.5 Gy, the anesthesia effect coefficient was 1.7–2. According to the 30-day survival method, it was shown that the use of a xylazine-zoletil mixture significantly changes the radiosensitivity of mice depending on the radiation dose and the quality of the radiation source.

**Keywords:** protons, carbon ion, Bragg curve, mice, survival, zoletil-xylazine anesthesia