

КОМБИНИРОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

УДК 591.111:577.121.7:539.1.047: 57.042

ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОСТАЗ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ С ИНДУКТОРАМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НЕЛУЧЕВОЙ ПРИРОДЫ

© 2021 г. А. Н. Старосельская*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

*E-mail: labmr@mrrc.obninsk.ru

Поступила в редакцию 06.11.2019 г.

После доработки 03.08.2020 г.

Принята к публикации 28.08.2020 г.

Ответная реакция организма на любое неблагоприятное воздействие обусловлена адаптационным синдромом, в развитии которого большая роль отводится системе гемостаза. Целью исследования было изучение системы гемостаза у крыс Вистар при воздействии малых доз радиации: 4,8, 40 (радиационный гормезис) и 200 мГр с индукторами окислительного стресса: гипероксия и антиортоstaticческое вывешивание (АНОВ). Животных подвергали воздействию пролонгированного γ -облучения на установке панорамного типа с источником ^{137}Cs . АНОВ от 3 ч до 3 сут моделировали путем вывешивания крыс под отрицательным углом (45°) к горизонту в специально сконструированных клетках. Гипербарическую оксигенацию проводили однократно в течение 3 ч, создавая избыточное давление до 1.15 атм. Контролем служили клинически здоровые животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. При комбинации γ -облучения в дозе 4.8 мГр, гипероксии и АНОВ, а также облучения в дозе 200 мГр, гипероксии и АНОВ не происходит эффективной адаптации в течение 3-суточного периода последствия. В системе гемостаза наблюдалось формирование гиперкоагуляционного синдрома, что указывает на поражение организма. Сочетание γ -облучения в дозе 40 мГр, гипероксии и АНОВ приводило к уровню нормы все изученные показатели системы гемостаза к 3-м суткам после воздействия вышеуказанных факторов. Под влиянием такого радиационного гормезиса сдвиги в системе гемостаза отражают ответ регуляторных систем организма, направленный на поддержание гомеостаза.

Ключевые слова: малые дозы радиации, радиационный гормезис, гипероксия, антиортоstaticческое вывешивание, гемостаз, гиперкоагуляционный синдром, агрегация тромбоцитов, фибринолитическая активность

DOI: 10.31857/S0869803120060211

Одним из индукторов оксидативного стресса является ионизирующее излучение, при воздействии которого генерируются свободные радикалы. Усиление стрессорного эффекта возможно и при нахождении организма в среде с повышенным содержанием кислорода, особенно при гипербарической оксигенации. Создание таких условий возможно при проведении некоторых медицинских процедур (оксигенотерапия, длительные операции с дыханием кислородом, иногда на фоне гиподинамии и нарушения ортостаза). Подобные условия возникают и при работе космонавтов, поэтому экспериментальные работы, в которых моделируются такие “космобиологические” факторы и анализируются их механизмы, являются актуальными [1]. Большая роль в развитии стресс-реакций и адаптации организма принадлежит системе гемостаза, функциониру-

вание которой может нарушаться при изменении оксидантного статуса [2–5]. В настоящее время в результате техногенной деятельности человека все большие когорты людей подвергаются воздействию малым и ультрамалым дозам радиации. Большинство эффектов не прямо индуцировано облучением, а опосредованно через систему регуляции, через изменение иммунного и антиоксидантного статусов организма, и выявляется некоторое оптимальное значение интенсивности излучения, при котором регистрируется радиационный гормезис [6, 7].

В последние годы опубликованы результаты исследований, посвященных оценке влияния малых доз ионизирующего излучения на систему гемостаза, где был сделан вывод, что они обладают существенным потенцирующим эффектом [8, 9]. Поэтому в области выяснения влияния малых доз

ионизирующей радиации интересен эффект взаимодействия их с другими факторами риска, такими как гипероксия и антиортостатическое вывешивание (АНОВ), при которых, по мнению ряда авторов [10–12], наблюдается оксидативный стресс.

Целью данного исследования было изучение состояния системы гемостаза у крыс Вистар при воздействии малых доз ионизирующего излучения с индукторами окислительного стресса естественной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В работе использовали крыс-самцов Вистар массой 220–250 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы и гуманном отношении к животным [13]. Подопытных животных подвергали пролонгированному γ -облучению на установке панорамного типа с источником ^{137}Cs в дозах:

– 0.0048 Гр – при мощности дозы 4.4 мкГр/мин в течение 4 сут по 4.5 ч в день;

– 0.04 Гр – при мощности дозы 27.7 мкГр/мин в течение 1 сут;

– 0.2 Гр – при мощности дозы 138.8 мкГр/мин в течение 1 сут.

АНОВ от 3 ч до 3 сут моделировали путем вывешивания крыс в жилетах под отрицательным углом (45°) к горизонту (животные не доставали задними конечностями пола клетки) к подвижной каретке специально сконструированных клеток с обеспечением доступа к воде и пище. АНОВ, как модель невесомости, обычно используется в экспериментальной космобиологии [14]. Гипербарическую оксигенацию проводили однократно в течение 3 ч при помощи баллонов с кислородом, создавая в камере, в которой находились крысы, избыточное давление до 1.15 атм. Контролем служили клинически здоровые животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. По окончании воздействия забирали кровь из брюшного отдела аорты крыс после наркотизации тиопенталом натрия (35 мг/кг), стабилизируя ее 3.8%-ным раствором лимонно-кислого натрия в отношении 9 : 1, после чего крыс умерщвляли путем передозировки эфирного наркоза.

Тесты на протромбиновое, тромбиновое и активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ) выполняли на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL-2110 “Solar” (Беларусь) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя наборов реагентов (НПО “Ренам”). Концентрацию фибриногена, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибринолитическую активность крови эуглобулино-

вым методом и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов определяли общепринятыми методами, согласно описанию [15]. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предыдущей статье [17] нами выявлен дисбаланс свертывающих механизмов крови, который был выражен рядом признаков тромбинемии при облучении в разных диапазонах малых доз (пролонгированное – 4.8 мГр и однократное в дозе 200 мГр). При однократном (в течение 1 сут) γ -облучении животных в дозе 40 мГр наблюдался радиационный гормезис и установлена гипокоагуляционная направленность в системе гемостаза. Представлял интерес анализ влияния этих доз облучения на параметры, характеризующие окислительный стресс.

Сочетанное воздействие гипероксии и гипокинезии вызывало формирование гиперкоагуляционного синдрома, в основном за счет активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и торможения фибринолитической активности [18].

Как видно из данных табл. 1, сочетание γ -облучения в дозе 4.8 мГр, гипероксии и АНОВ вызывало достоверное удлинение протромбинового времени после 3-часового воздействия, что обусловлено снижением образования протромбиназы.

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов повысилась в 1.3 раза по сравнению с контролем, остальные показатели находились в пределах нормы. Через 1 ч после воздействия в плазменном звене системы гемостаза наблюдалась активация образования протромбиназы, о чем говорит существенное укорочение протромбинового времени. Известно, что это состояние инициируется в результате действия тканевого фактора, представляющего собой богатые фосфолипидами мембранные липопротеиды клеток. Роль мембран в повреждении клеток и тканей возрастает при низкоинтенсивных воздействиях. Увеличение микровязкости мембран наблюдается при возникновении в них повреждений за счет индукции активных форм кислорода облучением в малых дозах, такие повреждения накапливаются и не репарируются [19].

Встраивание свободных радикалов в процесс фибринообразования осуществляется по двум путям: через активацию тканевого фактора в эндотелиальных клетках и посредством прямой блокады ингибитора внешнего пути свертывания [20].

Вместе с тем в наших опытах отмечались укорочение тромбинового времени, повышение концентрации фибриногена и уровня РФМК, а также одновременное снижение фибринолитической активности эуглобулиновой фракции плазмы. Аг-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у крыс Вистар после сочетания γ -облучения в дозе 4.8 мГр, АНОВ и 3-часовой гипероксии ($M \pm m$)
Table 1. Indicators of the hemostasis system in Wistar rats after a combination of γ -irradiation at a dose of 4.8 mGy, ANOH, and 3-hour hyperoxia ($M \pm m$)

| Исследуемые параметры | Контроль | Вид воздействия | | |
|---|-----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | облучение + гипероксия + | | |
| | | АНОВ (3 ч) | АНОВ (1 сут) | АНОВ (3 сут) |
| Протромбиновое время, с | 16.8 \pm 0.1 | 19.0 \pm 0.2* | 14.2 \pm 0.3* | 15.6 \pm 0.4* |
| АЧТВ, с | 31.9 \pm 0.6 | 33.9 \pm 1.0 | 32.2 \pm 0.5 | 37.7 \pm 1.1* |
| Тромбиновое время, с | 14.9 \pm 0.1 | 14.7 \pm 0.3 | 12.6 \pm 0.2* | 12.1 \pm 0.5* |
| Концентрация фибриногена, г/л | 1.38 \pm 0.01 | 1.3 \pm 0.04 | 1.48 \pm 0.05* | 1.88 \pm 0.05* |
| Фибринолитическая активность, мин | 207 \pm 7.0 | 204 \pm 5.3 | 231 \pm 4.5* | 234 \pm 5.3* |
| АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, % | 36.9 \pm 0.5 | 46.7 \pm 2.6* | 41.1 \pm 1.5* | 43.7 \pm 1.2* |
| Фибрин-мономерные комплексы (степень) | 1/7 (I) | 5/7 (I)** | 4/7 (II)** 3/7 (III)** | 3/7 (II)** 4/7 (III)** |

* Статистически значимое различие с интактным контролем ($p < 0.05$), ** то же по РФМК ($p < 0.01$), в скобках – концентрация фибрин-мономерных комплексов в баллах. В группах от 7 до 20 животных.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у крыс Вистар после γ -облучения в дозе 200 мГр, АНОВ и 3-часовой гипероксии ($M \pm m$)
Table 2. Indicators of the hemostasis system in Wistar rats after γ -irradiation in the dose 200 mGy, ANOH and 3-hour hyperoxia ($M \pm m$)

| Исследуемые параметры | Контроль | Вид воздействия | | |
|---|-----------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| | | облучение + гипероксия + | | |
| | | АНОВ (3 ч) | АНОВ (1 сут) | АНОВ (3 сут) |
| Протромбиновое время, с | 17.3 \pm 0.1 | 16.4 \pm 0.5 | 15.7 \pm 0.4* | 16.8 \pm 0.3 |
| АЧТВ, с | 21.9 \pm 0.2 | 21.4 \pm 0.5 | 27.3 \pm 0.7* | 23.8 \pm 0.5* |
| Тромбиновое время, с | 16.3 \pm 0.1 | 16.1 \pm 0.2 | 17.0 \pm 0.3* | 15.3 \pm 0.3* |
| Концентрация фибриногена, г/л | 1.31 \pm 0.01 | 1.33 \pm 0.01 | 1.5 \pm 0.03* | 1.58 \pm 0.01* |
| Фибринолитическая активность, мин | 288 \pm 3.4 | 249 \pm 9.1* | 298 \pm 5.3 | 357 \pm 8.0* |
| АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, % | 37.0 \pm 0.6 | 33.0 \pm 1.1* | 40.0 \pm 0.9* | 41.0 \pm 1.5* |
| Фибрин-мономерные комплексы (степень) | 1/7 (I) | 4/7 (I) ** 3/7 (II) | 3/6 (I) 3/6 (II) | 2/8 (0) 6/8 (I) ** |

регационная активность тромбоцитов оставалась повышенной, что говорит об отягощающем влиянии вышеуказанных факторов на тромбоцитарный гемостаз.

Аналогичным образом изменялись показатели системы гемостаза и на 3-и сутки после сочетанного воздействия указанных факторов. Отличительными особенностями были еще большее статистически значимое повышение концентрации фибриногена и удлинение АЧТВ.

Изменение гемостазиологических показателей крыс при комбинации γ -облучения в дозе

4.8 мГр, гипероксии и АНОВ не позволяет говорить о наличии эффективной адаптации в течение 3-суточного периода последствия.

Как видно из данных табл. 2, облучение в дозе 200 мГр, гипероксии и АНОВ через 3 ч после воздействия сопровождалось активацией фибринолитической активности крови и повышением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Изменений в коагуляционном звене системы гемостаза не наблюдалось. Через 1 сут протромбиновое время было укорочено, что говорит об активации внешнего механизма свертывания.

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у крыс Вистар после γ -облучения в дозе 40 мГр, АНОВ и 3-часовой гипероксии ($M \pm m$)**Table 3.** Indicators of the hemostasis system in Wistar rats after γ -irradiation at a dose of 40 mGy, ANOH, and 3-hour hyperoxia ($M \pm m$)

| Исследуемые параметры | Контроль | Вид воздействия | | |
|---|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| | | облучение + гипероксия + | | |
| | | АНОВ (3 ч) | АНОВ (1 сут) | АНОВ (3 сут) |
| Протромбиновое время, с | 17.2 \pm 0.3 | 17.9 \pm 0.5 | 16.5 \pm 0.4 | 16.9 \pm 0.6 |
| АЧТВ, с | 27.9 \pm 0.3 | 30.7 \pm 0.6* | 27.6 \pm 0.8 | 27.1 \pm 0.3 |
| Тромбиновое время, с | 16.4 \pm 0.1 | 15.8 \pm 0.4 | 15.8 \pm 0.1* | 16.6 \pm 0.3 |
| Концентрация фибриногена, г/л | 1.3 \pm 0.01 | 1.34 \pm 0.01 | 1.2 \pm 0.03* | 1.29 \pm 0.05 |
| Фибринолитическая активность, мин | 254 \pm 5.0 | 268 \pm 4.5 | 241 \pm 4.5 | 261 \pm 3.8 |
| АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, % | 37.8 \pm 0.7 | 37.0 \pm 3.4 | 31.9 \pm 2.1* | 39.9 \pm 1.8 |
| Фибрин-мономерные комплексы (степень) | 1/6 (I) | 3/7 (I) 4/7 (II) ** | 5/7 (I) ** 2/7 (II) | 4/7 (I) * 3/7 (II) |

АЧТВ статистически достоверно удлинялось. Тромбиновое время оценивает фибринообразование и оно было ускорено. Концентрация фибриногена и агрегационная активность тромбоцитов повысились. Эти изменения проходили на фоне начинающейся депрессии фибринолиза. На 3-и сутки после воздействия протромбиновое время приходило к нормальным значениям, АЧТВ продолжало быть удлиненным. Одновременно наблюдалась активация третьей фазы гемостаза — тромбиновое время плазмы было укорочено. Вместе с тем отмечались значительное увеличение концентрации фибриногена, повышение агрегации тромбоцитов на фоне угнетения фибринолиза и появление фибрин-мономерных комплексов.

Как видно из данных табл. 3, через 3 ч после γ -облучения в дозе 40 мГр, гипероксии и АНОВ в системе гемостаза не зарегистрировано существенных изменений, за исключением удлинения АЧТВ, что говорит о коагулопатии и появлении фибрин-мономерных комплексов. Через 1 сут после воздействия наблюдалось статистически значимое снижение концентрации фибриногена и фибрин-мономерных комплексов на фоне снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. На 3-и сутки после воздействия вышеуказанных факторов все показатели системы гемостаза возвращались к норме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние системы гемостаза в значительной степени определяет компенсаторные возможности организма. Нами установлено, что комбинация γ -облучения в дозах 4.8 и 200 мГр с гипероксией и

АНОВ приводит к повышению гемостатического потенциала. Известно, что гиперкоагуляционный синдром наблюдается при повреждении сосудистой эндотелия [21], а радиационные эффекты, возникающие в сосудистой стенке при облучении малыми дозами, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции [22]. Поэтому можно предположить, что вышеуказанное воздействие приводит к потере тромборезистентности сосудистой стенки, при которой не запускаются компенсаторные механизмы. Известно, что эндотелий сосудов оказывает влияние на функциональную активность тромбоцитов. Эндотелиальные клетки выделяют в кровоток простагландин и эндотелиальный релаксирующий фактор, который идентифицируют с оксидом азота (NO). Эти вещества препятствуют агрегации тромбоцитов, а свободные радикалы блокируют синтез его как антиагреганта и вазодилатора в эндотелиоцитах [23]. По-видимому, при этих дозах снижается его уровень, так как известно, что снижение оксида азота в тканях вызывает снижение адаптивных возможностей организма. Доказано, что без нормального метаболизма NO невозможно протекание процесса адаптации [24], а его низкий уровень приводит к повышению тонуса сосудов, свертываемости крови и снижению иммунитета [25].

Как видно из результатов исследования, оксидативный стресс сопровождается усилением агрегационной способности тромбоцитов. Повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов, так же, как и их спонтанная агрегация, является одним из независимых прогностических факторов в плане развития тромбозов [26], может провоцировать сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что на облученных территориях на-

блюдалось больше не только лейкозов, но и инфарктов, инсультов [27], в развитии которых может играть патология системы гемостаза. У животных в состоянии оксидативного стресса зарегистрировано нарушение коагуляционных, антикоагулянтных свойств крови, а также снижение фибринолитической активности. Обнаружение коагуляционных сдвигов при малых дозах облучения (4.8 и 200 мГр) в сочетании с гипероксией и АНОВ можно расценивать как негативные эффекты, потенциально опасные для нормального функционирования этой важной физиологической системы, особенно в экстремальных условиях.

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной секрецией NO. Оксид азота обладает антиоксидативным действием, проявляющимся в ингибировании оксидативных реакций, может замедлять перекисное окисление липидов [28]. Он препятствует экспрессии тканевого фактора моноцитами и тем самым замедляет коагуляцию крови. При этом в крови уменьшается содержание фибриногена, влияющего как на агрегацию тромбоцитов, так и на реологические свойства крови [29].

Под влиянием радиационного гормезиса (40 мГр) сдвиги в системе гемостаза быстро нормализуются. Возможно, облучение в дозе 40 мГр не вызывает повреждения эндотелия, и он выполняет свои физиологические функции. Это уникальная возможность использовать действие лучевого гормезиса и открыть новые подходы к терапии заболеваний человека. Полученная информация о реакциях системы гемостаза на АНОВ может быть использована в космобиологии при оценке возможностей таких феноменов в условиях длительных космических полетов.

ВЫВОДЫ

1. Изменения гемостазиологических показателей крыс при комбинации γ -облучения в дозе 4.8 мГр (в течение 4 сут), гипероксии и АНОВ, а также γ -облучения в дозе 200 мГр (1 сут), гипероксии и АНОВ не сопровождается проявлениями эффективной адаптации в течение 3 сут последействия. Сочетанное воздействие стрессорных агентов приводит к потере тромборезистентности сосудистой стенки, в результате чего не запускаются защитные механизмы. Создаются условия формирования гиперкоагуляционного синдрома, что указывает на поражение организма.

2. При воздействии γ -облучения на крыс в дозе 40 мГр, гипероксии и АНОВ все показатели системы гемостаза возвращались к норме к 3-м суткам после воздействия вышеуказанных факторов. Под влиянием такого радиационного гормезиса сдвиги в системе гемостаза отражают ответ регу-

ляторных систем организма, направленный на поддержание гомеостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И. и др. Влияние факторов космического полета моделируемых в наземном эксперименте на поведение, дискриминантное обучение и обмен моноаминов в различных структурах мозга крыс // Изв. РАН. Сер. биологическая. 2014. № 2. С. 168–175. [Shtemberg A.S., Lebedeva-Georgievskaja K.B., Matveeva M.I. i dr. Vlijanie faktorov kosmicheskogo poleta modeliruemyh v nazemnom jeksperimente na povedenie, diskriminantnoe obuchenie i obmen monoaminov v razlichnyh strukturah mozga krys // Izvestija RAN. Serija biologicheskaja. 2014. № 2. S. 168–175. (In Russian)]
2. Шишкина Л.Н., Кудяшева А.Г., Беспалько О.Ф., Полякова Н.В. Роль антиоксидантного статуса в формировании последствий биологического действия низкоинтенсивного излучения в малой дозе // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40. № 2. С. 162–167. [Shishkina L.N., Kudyasheva A.G., Besspal'ko O.F., Polyakova N.V. Rol' antioksidantnogo statusa v frmirovanii posledstvij biologicheskogo dejstviya nizkointensivnogo izlucheniya v maloj doze // Radiats. biologiya. Radioehkologiya. 2000. T. 40. № 2. S. 162–167. (In Russian)]
3. Клименко О.В. Влияние оксида азота на иммунитет и гемостаз в норме и при некоторых патологических состояниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002, 18 с. [Klimenko O.V. Vliyanie oksida azota na immunitet i gemostaz v norme i pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002, 18 s. (In Russian)]
4. Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин М.В. и др. Влияние элеутерококка на систему гемостаза у иммобилизованных крыс // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 2. С. 45–47. [Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Vdovin M.V. i dr. Vliyanie ehleutero-kokka na sistemu gemostaza u immobilizirovannykh krys // Eksperim. i klin. farmakol. 2007. T. 70. № 2. S. 45–47. (In Russian)]
5. Lee J., Eh., Ma S.K., Kim S.W. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases // Chonnam. Med. J. 2016. V. 52. № 2. P. 81–90.
6. Luckey T.D. Radiation hormesis. Tokyo: Boca Raton Publisher, CRC Press, 1991.
7. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 157 с. [Kuzin A.M. Idei radiatsionnogo gormezisa v atomnom veke. M.: Nauka, 1995. 157 s. (In Russian)]
8. Лютых В.П., Долгих А.П. Клинические аспекты действия “малых” доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1998. Т. 43. № 2. С. 28–34. [Lyutykh V.P., Dolgikh A.P. Klinicheskie aspekty deystviya “malykh” doz ioniziruyushchego izlucheniya na cheloveka (obshchesomaticheskie zaboлевaniya) // Med. radiol. i radiats. bezopasnost'. 1998. V. 43. № 2. S. 28–34. (In Russian)]

9. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеечев А.В. Некоторые вопросы действия “малых” доз ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2003. Т. 48. № 1. С. 30–39. [Stavitskiy R.V., Lebedev L.A., Mekheechev A.V. Nekotorye voprosy deystviya “malykh” doz ioniziruyushchego izlucheniya // Med. radiol. i radiats. bezopasnost'. 2003. T. 48. № 1. S. 30–39. (In Russian)]
10. Шепелева Я.В. Влияние гипербарической оксигенации в клинических режимах на перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту головного мозга здорового организма: Автореф. дис... канд. мед. наук. Курск: Воронежская гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко, 2004. [Shepeleva Ya.V. Vliyaniye giperbaricheskoy oksigenatsii v klinicheskikh rezhimakh na perekisnoye okisleniye lipidov i antioksidantnyuyu zashhitu golovnogo mozga zdorovogo organizma: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kursk: Voronezhskaya gos. med. akademiya im. N.N. Burdenko, 2004. (In Russian)]
11. Козочкин Д.А., Синицкий А.И., Тимофеева Т.Г. и др. Соотношение между гипероксидацией и окислением белков в крови и головном мозге в динамике 30-суточной гипокинезии // Омский научн. вестн. 2011. № 1 (104). С. 102–104. [Kozochkin D.A., Sinickij A.I., Timofeeva T.G. i dr. Sootnosheniye mezhdu giperoksidatsiej i okisleniem belkov v krovi i golovnom mozge v dinamike 30-sutochnoj gipokinezii // Omskiy nauchnyj vestnik. 2011. № 1 (104). S. 102–104. (In Russian)]
12. Журавлева О.А., Маркин А.А., Кузичкин Д.С. и др. Динамика маркеров окислительного стресса при длительной антиортостатической гипокинезии // Физиол. человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 94–99. [Zhuravleva O.A., Markin A.A., Kuzichkin D.S. i dr. Dinamika markerov okislitel'nogo stressa pri dlitel'noj antiorostatsicheskoy gipokinezii // Fiziologiya cheloveka. 2016. T. 42. № 1. S. 94–99. (In Russian)]
13. Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. London: FELASA, 2007.
14. Morey-Holton E.R. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // J. Appl. Physiol. 2002. V. 92. P. 1367–1377.
15. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Б.И. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 304 с. [Baluda V.P., Barkagan Z.S., Gol'dberg B.I. i dr. Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza. Tomsk, 1980. 304 s. (In Russian)]
16. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М., 1963. [Urbakh V.Yu. Matematicheskaya statistika dlya biologov i medikov. M., 1963. (In Russian)]
17. Старосельская А.Н., Романовская В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Влияние оксидантного стресса на состояние системы гемостаза у крыс Вистар // Междунар. исслед. журн. 2014. Ч. 1. № 3 (22). С. 62–65. [Starosel'skaya A.N., Romanovskaya V.N., Zhavoronkov L.P. i dr. Vliyaniye oksidantnogo stressa na sostoyaniye sistemy gemostaza u krysv Vistar // Mezh-dunarodnyy issled. Zhurnal. 2014. Chast' 1. № 3 (22). S. 62–65. (In Russian)]
18. Романовская В.Н., Старосельская А.Н., Жаворонков Л.П. Состояние системы гемостаза у крыс Вистар при оксидативном стрессе различной природы // Бюлл. эксперим. биологии и мед. 2012. Т. 153. № 3. С. 286–289. [Romanovskaya V.N., Starosel'skaya A.N., Zhavoronkov L.P. Sostoyaniye sistemy gemostaza u krysv Vistar pri oksidativnom stresse razlichnoy prirody // Byull. eksperim. biologii i med. 2012. T. 153. № 3. S. 286–289. (In Russian)]
19. Бурлакова Е.Б., Голощанов А.Н., Жижина Г.П., Конрадов А.А. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 1. С. 26–34. [Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Zhizhina G.P., Konradov A.A. Novye aspekty zakonomernostey deystviya nizkointensivnogo oblucheniya v malykh dozakh // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 1999. T. 39. № 1. P. 26–34. (In Russian)]
20. Muller G., Gotts C., Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction // Haemostaseologie. 2007 Feb. V. 27. № 1. P. 5–12.
21. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение // Терап. архив. 2002. № 7. С. 73–76. [Vorob'ev A.I., Vasil'ev S.A., Gorodetskiy V.M. Giperkoagulyatsionnyy sindrom: patogenez, diagnostika, lecheniye // Terap. arkhiv. 2002. № 7. S. 73–76. (In Russian)]
22. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Оценка структурно-функциональных изменений сосудистой системы у лиц, подвергшихся профессиональному облучению низкой интенсивности // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016. № 1. С. 34–41. [Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhaouov R.M. et al. Otsenka strukturno-funktsional'nykh izmeneniy sosudistoy sistemy u lits, podverghshixsya professional'nomu oblucheniyu nizkoj intensivnosti // Med. radiologiya. i radiats. bezopasnost'. 2016. № 1. S. 34–41. (In Russian)]
23. Mattila J.T., Thomas A.C. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns // Front Immunol. 2014. V. 9. № 5. P. 478.
24. Кузнецова В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Совр. проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 24–29. [Kuznetsova V.L. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 4. S. 24–29. (In Russian)]
25. Серая И.П. Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи совр. биологии. 2002. Т. 122. № 3. С. 249–258. [Seraya I.P. Sovremennyye predstavleniya o biologicheskoy roli oksida azota // Uspekhi sovremennoy biologii. 2002. T. 122. № 3. S. 249–258. (In Russian)]
26. Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П. и др. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию // Вестн. ВГМУ. 2013. Т. 12. № 4. С. 79–91. [Kozlovskiy V.I., Kovtun O.M., Seroukhova O.P. i dr. Metody issledovaniya i klinicheskoye znacheniye agregatsii trombocitov. Fokus na spontannuyu agregatsiyu // Vestnik VGMU. 2013. T. 12. № 4. S. 79–91. (In Russian)]

27. Коваленко А.Н. Чернобыльские очерки клинициста. Николаев: Изд-во ЧГУ им. Петра Могилы, 2012. С. 85–103. [Kovalenko A.N. Chernobyl'skie ocherki klinitsista. Nikolaev: Izd-vo ChGU im. Petra Mogily, 2012. S. 85–103. (In Russian)]
28. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П. и др. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2016. № 1 (53). С. 228–232. [Solov'eva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P. i dr. Rol' oksida azota v protsessakh svobodnoradikal'nogo okisleniya // Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2016. № 1 (53). S. 228–232. (In Russian)]
29. Алексахина Е.Л., Голубева Е.К., Пахрова О.А., Томилова И.К. Влияние оксида азота на морфофункциональные характеристики тромбоцитов *in vitro* у крыс // Совр. проблемы науки и образования. 2018. № 6 (электронный ресурс). [Aleksakhina E.L., Golubeva E.K., Pakhrova O.A., Tomilova I.K. Vliyaniye oksida azota na morfofunktsional'nye kharakteristiki trombotsitov *in vitro* u krysov // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2018. № 6. (elektronnyy resurs) (In Russian)]

Effects of Combined Action of Low Doses Ionizing Radiation and Oxidative Stress Inducers on Hemostasis

A. N. Staroselskaya[#]

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

[#]*E-mail: labmr@mrrc.obninsk.ru*

The response of the body to any adverse effects is induced by the adaptation syndrome. The hemostasis system plays important role in the development of the syndrome. The paper presents results of the study of combined effects of low dose radiation, oxidative stress inducers - hyperoxia and antiorthostatic hanging (ANOH) – on the hemostatic system in Wistar rats. The animals underwent prolonged exposure to low dose γ -radiation: 4.8, 40 (radiation hormesis) and 200 mGy. The irradiation was carried out on ¹³⁷Cs panoramic irradiator. For anti-orthostatic hypokinesia the rats were suspended at the negative angle of 45° to the horizon in specially designed cages. The immobility lasted from 3 hours to 3 days. For single 3-hour hyperbaric oxygenation, the air pressure was increased to 1.15 atm. The control group consisted of clinically healthy animals kept under standard vivarium conditions. With a combination of gamma irradiation at a dose of 4.8 mGy, hyperoxia and ANOH, as well as irradiation at a dose of 200 mGy, hyperoxia and ANOH, there is no effective adaptation during the three-day period of aftereffect. In the hemostatic system, the formation of a hypercoagulable syndrome was observed, which indicates damage to the body. The combination of γ -irradiation at a dose of 40 mGy, hyperoxia and ANOH led to a normal level all the studied parameters of the hemostatic system by the third day after exposure to the above factors. Under the influence of such radiation hormesis, shifts in the hemostasis system reflect the response of the body's regulatory systems aimed at maintaining homeostasis.

Keywords: radiobiological effects, low dose radiation, radiation hormesis, hyperoxia, antiorthostatic hanging, hemostasis, hypercoagulation syndrome, platelet aggregation, fibrinolytic activity