

РОЛЬ БИОФИЗИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ЭФФЕКТАХ 100%-Й ГИПЕРОКСИИ, ЗАКЛЮЧАЮЩИХСЯ В ИЗМЕНЕНИИ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

© 2019 г. М.В. Васин*, И.Б. Ушаков** ***

*Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Москва, ул. Живописная, 46

***Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.01.2019 г.

После доработки 16.01.2019 г.

Принята к публикации 05.03.2019 г.

Представлена гипотеза о механизме радиосенсибилизирующего действия гипероксии во время облучения на течение и исход кишечного синдрома острой лучевой болезни при отсутствии в этом случае существенной модификации течения костномозгового синдрома острой лучевой болезни. Рассматривается большая роль повышенной продукции активных форм кислорода при гипероксии в усилении лучевого поражения кишечника при отсутствии существенного вклада «кислородного эффекта» в данный процесс. Подчеркивается роль кумуляции токсических эффектов активных форм кислорода при повторном воздействии гипероксии при фракционированном облучении в утяжелении течения острой лучевой болезни. Обращено внимание на роль предварительного ежедневного стрессорного воздействия вибрации на усиление радиосенсибилизирующего эффекта гипероксии на течение кишечного синдрома острой лучевой болезни. Анализированы метаболические сдвиги в регуляции энергетического обеспечения организма при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и гипероксии. Рассмотрены возможные механизмы радиомитигирующего действия гипероксии на кроветворную ткань, проявляющегося при кратковременном дыхании 100%-м кислородом до или сразу после облучения животных. Подчеркивается сигнальная роль активных форм кислорода и цитостатического эффекта, вызванных гипероксией, в усилении процессов пострadiационного восстановления кроветворной ткани.

Ключевые слова: гамма-радиация, нормобарическая гипероксия, активные формы кислорода, «кислородный эффект», радиочувствительность, глиоксильный шунт, блокада клеточного деления.

DOI: 10.1134/S0006302919040185

Гипероксию рассматривали в радиобиологии как фактор, способствующий повышению радиочувствительности опухолей при радиотерапии за счет частичного устранения их гипоксического состояния [1–3]. Гипероксия по этой причине подавляет проявление радиозащитного эффекта радиопротекторов, где гипоксический фактор играет существенную роль в реализации их действия [4–6]. Единичные исследования по влиянию гипероксии на течение радиационного пора-

жения, проведенные ранее на мелких лабораторных животных, обнаружили отсутствие или небольшое повышение их радиочувствительности при дыхании во время облучения чистым кислородом при нормальном и повышенном давлении [4,7–10]. В наших предыдущих исследованиях было выявлено четкое различие в степени и характере изменения радиочувствительности кроветворной ткани и кишечника животных под воздействием нормобарической гипероксии [11].

Цель настоящего исследования — исходя из современных представлений о механизмах радиорезистентности, проанализировать (помимо очевидного действия гипероксии, связанного со снижением уровня локальной гипоксии в тка-

Сокращения: ОЛБ — острая лучевая болезнь, pO_2 — давление кислорода в среде, АФК — активные формы кислорода, НАДФ-оксидаза — никотинамидадениндинуклеотид-фосфатоксидаза.

Таблица 1. Влияние нормобарической гипероксии в течение 20 мин во время облучения на радиочувствительность беспородных крыс при костномозговом и кишечном синдроме острой лучевой болезни [11]

Доза облучения, Гр	Группа	<i>n</i>	Выживаемость, %		СПЖ, сут
			к 7-м суткам	к 30-м суткам	
8,5	Облучение	18	94.4	16.7	11.7
	Гипероксия + облучение	20	85.5	10.0	10.6
10,0	Облучение	20	50.0	0	9.2
	Гипероксия + облучение	20	10.0*	0	6.4*

Примечание. СПЖ — средняя продолжительность жизни погибших в течение 30 сут после облучения животных; * $P < 0.05$ по сравнению с контрольной группой на облучение; *n* — количество крыс.

нях), насколько биофизические и иные эффекты дыхания чистым кислородом могут быть ответственны за изменение радиочувствительности организма, включая отдельные системы и ткани.

МОДИФИЦИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СОВМЕШНОГО И СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПЕРОКСИИ И ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ КОСТНОМОЗГОВОМ И КИШЕЧНОМ СИНДРОМАХ

Раннее было выявлено, что кратковременное (до 20 мин) дыхание животными 100%-м кислородом во время облучения усиливало лучевое по-

ражение кишечника при отсутствии его существенного влияния на выраженность костномозгового синдрома (табл. 1) [11]. При тех же условиях гипероксии (до или сразу после облучения) отмечен радиомитигирующий эффект при типичной форме острой лучевой болезни (ОЛБ), обуславливающий 20–30% выживаемость мышей при полной гибели животных в контрольной группе облучения (табл. 2) [12].

Важно отметить, что реализация «кислородного эффекта» как радиобиологического феномена, проявляющего в усилении проявления лучевого поражения клеток в присутствии в среде кислорода, при воздействии нормобарической гипероксии во время облучения животных весьма ограничена. Причина не столько в том, что при

Таблица 2. Влияние нормобарической гипероксии в течение 20 и 120 мин при воздействии до облучения на радиочувствительность мышей ($CBA \times C_{57}Bl/6$)F₁ при костномозговом синдроме острой лучевой болезни [12]

Группа	Продолжительность гипероксии, мин	<i>n</i>	Выживаемость, %		СПЖ, сут
			к 7-м суткам	к 30-м суткам	
Облучение	—	40	95.0	32.5	12.7
Гипероксия до облучения	20	40	100	60.0*	12.9
Облучение	—	40	92.5	2.5	13.5
Гипероксия до облучения	120	40	95.0	22.5*	14.1

Примечание. СПЖ — средняя продолжительность жизни погибших в течение 30 сут после облучения животных; * $P < 0.05$ по сравнению с контрольными группами на облучение, *n* — количество мышей.

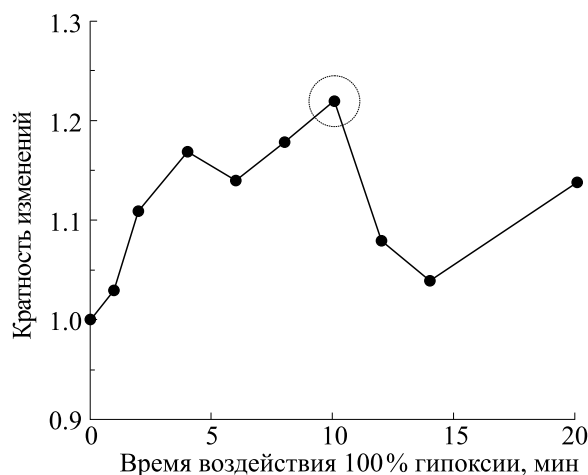


Рис. 1. Изменение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови мышей при дыхании животных 100%-м кислородом при нормальном атмосферном давлении. По оси абсцисс — время воздействия гипероксии, по оси ординат — изменение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови по отношению к исходному уровню.

ней поступление в организм кислорода увеличивается не более чем на 7%. Важно то, что в обычной воздушной среде с содержанием 21% кислорода у животных и человека в ряде радиочувствительных тканей давление кислорода в среде (pO_2) приближается или превышает предел, близкий к 40 мм рт. ст., при котором по дозовой кривой Ховарт–Фландерса достигает максимума реализация «кислородного эффекта».

Существуют большие различия в васкуляризации и оксигенации отдельных тканей организма. Так, например, при напряжении кислорода в артериальной крови 100 мм рт. ст. в области крипт кишечника pO_2 достигает 85 мм рт. ст. [13] при pO_2 10–30 мм рт. ст. в костном мозге [14]. По этой причине выявленный радиосенсибилизирующий эффект гипероксии при кишечном синдроме ОЛБ не может быть объяснен реализацией «кислородного эффекта» как радиобиологического феномена.

Более высокая оксигенация кишечника предопределяет более высокую скорость потребления кислорода его тканью по сравнению с костным мозгом. При интенсификации тканевого дыхания, в том числе при повышении поступления кислорода в среду при гипероксии, имеет место повышенная продукция митохондриальных активных форм кислорода (АФК) [15]. Гипероксия также может увеличивать уровень АФК через активацию никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (НАДФ-оксидазы) [16,17]. О проявлении данных процессов в течение 20 мин дыхания мышами чистым кислородом косвенно можно судить по активации фермента цикла Кребса сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови мышей (рис. 1) [6], тесно связанного с продукцией АФК [18,19].

Вызванная гипероксией повышенная продукция АФК [20,21] в условиях воздействия ионизирующего излучения приводит к усилению лучевого поражения организма и, прежде всего, в радиочувствительных тканях с повышенной оксигенацией, что имеет место в криптах кишечника. Так, например, при повторном воздействии кратковременной (по 10 мин) нормобарической гипероксии перед облучением, в условиях, когда исключается ее влияние на проявление «кислородного эффекта», в режиме фракционированного облучения имеет место усиление лучевого поражения животных, прежде всего по кишечному синдрому ОЛБ [22]. Данный факт может быть связан с кумуляцией токсического действия на организм продуцируемого гипероксией АФК. Токсический эффект длительной гипероксии отмечен в легких, почках и кишечнике, что связано с повышенной оксигенацией тканей данных органов при дыхании животными чистым кислородом [23]. При предварительном ежедневном в течение пяти суток стрессорном воздействии в виде вибрации под действием гипероксии во время облучения происходит выраженная радиосенсибилизация животных по проявлению кишечного синдрома ОЛБ (табл. 3) [24]. Известно, что продолжительные сеансы вибрации вызывают повышенную продукцию АФК и истощение антиокси-

Таблица 3. Влияние предварительного до облучения воздействия вибрации (перегрузка 0,5 ед. при частоте 10 Гц в течение 1 ч) на течение кишечного синдрома острой лучевой болезни мышей ([BALB/c × BioCW/Y] [CC57W × A/SnY]) F_2 в условиях дыхания 100%-м кислородом во время облучения [23]

Группы	<i>n</i>	ЛД _{50/7}	ФИД
Облучение	140	10.50 (10.17–10.84)	—
Вибрация 5 раз ежедневно + облучение	80	9.86 (9.55–10.19)	1.07
Гипероксия + облучение	130	10.16 (9.92–10.30)	1.03
Вибрация 5 раз ежедневно + гипероксия + облучение	60	8.50 (7.52–9.61)	1.24*

Примечание. ЛД_{50/7} — средняя смертельная доза облучения на седьмые сутки ОЛБ; ФИД — фактор изменения дозы в виде отношения ЛД₅₀ контрольной группы к ЛД₅₀ подопытной группе; * $P < 0.05$ по сравнению с контрольной группой на облучение, *n* — количество мышей.

дантной системы организма [25], что способно потенцировать токсический эффект гипероксии и лучевое поражение организма.

В тех же условиях влияние нормобарической гипероксии во время облучения на радиочувствительность кроветворной ткани и на течение костномозгового синдрома ОЛБ практически отсутствует при теоретически существующей возможности частичной реализации «кислородного эффекта» за счет низкого уровня pO_2 в костном мозге. Данный факт во многом определяется наличием радиомитигирующего эффекта гипероксии на кроветворной ткани, выявленного при дыхании 100%-м кислородом мышами в течение 20 мин до или сразу после облучения животных [11,12,26]. Роль гипероксии как индуктора АФК в костном мозге менее существенна, чем в ткани кишечника из-за его более низкой оксигенации, а также благодаря тому факту, что в стволовых клетках костного мозга тканевое дыхание в основном осуществляется через гликолиз. Нельзя также исключить региональный вазоконстрикторный эффект, вызванный гипероксией и в определенной степени нейтрализующий действие гипероксии по повышению pO_2 в тканях [27].

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГИПЕРОКСИИ В ТКАНЯХ ПРИ ЕЕ СОВМЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ С ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

Повреждающее действие ионизирующего излучения на ткани организма связано с радиоллизом воды и органических веществ вследствие поглощения его энергии. Образование, прежде всего, гидроксильного радикала вследствие радиоллиза воды приводит к росту АФК, вызывающих перекисные процессы в тканях с развитием в них патофизиологических сдвигов. Наиболее радиочувствительными органеллами клетки являются мембраны, содержащие повышенное содержание ненасыщенных липидов, наиболее чувствительных к цепным перекисным процессам.

После облучения повышение проницаемости мембран приводит к увеличению активности кислой фосфатазы вследствие повреждения лизосом и последующему снижению щелочной фосфатазы тканей [28,29]. При несмертельных дозах облучения (6 Гр для мышей) активация кислой фосфатазы наступает на следующий день после воздействия радиации и исчезает на вторые сутки опыта (рис. 2) [30]. Этот эффект имеет место в радиочувствительной ткани тонкого кишечника и отсутствует в обладающей большей радиорезистентностью ткани печени. Дыхание чистым 100%-м кислородом мышами в течение 20 мин также способно активизировать кислую фосфата-

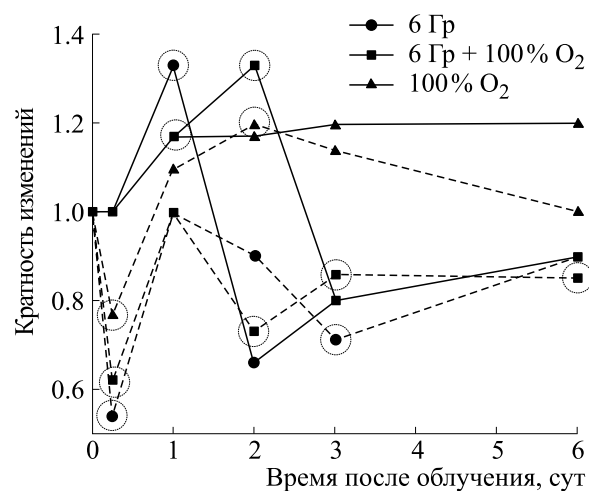


Рис. 2. Влияние гипероксии во время облучения на изменение активности кислой фосфатазы и НАДФ-дегидрогеназы тонкого кишечника мышей после гамма-облучения в дозе 6 Гр. По оси абсцисс — время после облучения и гипероксии при совместном их воздействии в течение 20 мин, по оси ординат — отношение показателей опытной группы к группе биологического контроля. Непрерывная линия — кислая фосфатаза, прерывистая линия — НАДФ-дегидрогеназа. Кружком отмечено $p < 0.05$ по отношению к группе биологического контроля.

зу в кишечнике, не затрагивая при этом данные процессы в ткани печени. Одновременное действие радиации и нормобарической гипероксии приводит к увеличению продолжительности активации кислой фосфатазы в кишечнике до двух

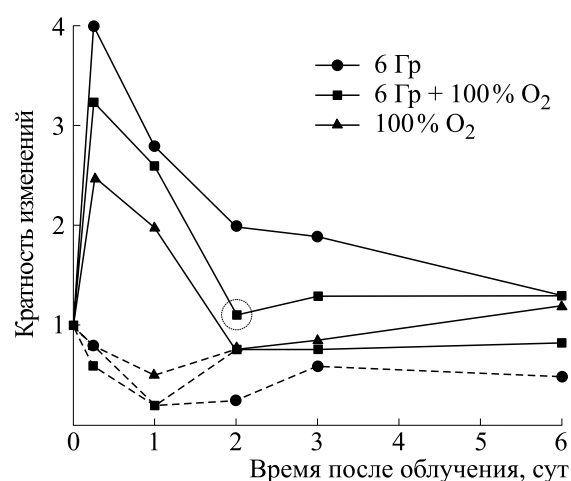


Рис. 3. Влияние гипероксии во время облучения на изменение содержания гликогена и липидов в печени мышей после гамма-облучения в дозе 6 Гр. По оси абсцисс — время после облучения и гипероксии при совместном их воздействии в течение 20 мин, по оси ординат — отношение показателей опытной группы к группе биологического контроля.

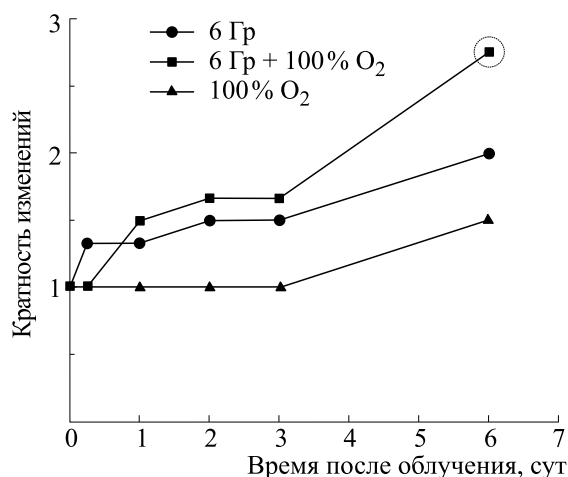


Рис. 4. Влияние гипероксии во время облучения на изменение содержания РНК в селезенке мышей после гамма-облучения в дозе 6 Гр. По оси абсцисс — время после облучения и гипероксии при совместном их воздействии в течение 20 мин, по оси ординат — отношение показателей опытной группы к группе биологического контроля.

суток. Эти данные свидетельствуют об усилении перекисных процессов в клеточных мембранах и усилении лучевого поражения кишечника под воздействием гипероксии. Важно отметить, что данным процессам предшествует (через 6 ч после облучения) подавление активности НАДФ-дегидрогеназы в ткани кишечника при ее активации в печени, играющей большую роль в поддержке антиоксидантной системы клеток (рис. 2) [31,32]. Гипероксия, благодаря повышению продукции АФК, обладает прямыми и косвенными эффектами на сигнальные пути, действуя на протеинкиназы JNK и p38, рецепторы тирозинкиназы, про- и антиапоптотические и транскрипционные факторы AP-1, Nrf2 и NF-κB. Эти эффекты связаны с развитием таких патофизиологических процессов, как стрессорный ответ, воспалительная реакция, митотическая блокада клеток и апоптоз [16,33].

Знаменательно, что к шести часам после воздействия гипероксии в печени мышей увеличивалось содержание гликогена и снижалось количество липидов (рис. 3) [30]. Данное явление является свидетельством адаптивной реакции организма, связанной с индукцией глиоксидатного шунта и направленной на поддержание энергетического гомеостаза при его нарушении под воздействием патофизиологических процессов за счет экстренной интенсификации процессов синтеза глюкозы и гликогена из липидов клетки. Данное явление обнаружено при острой гипоксии, голодании и экспериментальном диа-

бете у животных [34]. Глиоксидатный цикл непосредственно связан с активацией сукцинатдегидрогеназы [35]. АФК как токсический продукт при действии гипероксии усиливает процессы гликолиза, сопровождаемые активацией лактатдегидрогеназы [36]. Данный патофизиологический эффект кратковременной гипероксии (в течение 20 мин) завершается ко вторым суткам после начала ее воздействия (рис. 3) [30].

Более глубокие и продолжительные процессы, связанные с активацией глиоксидатного цикла, были выявлены при облучении животных в не смертельной дозе 6 Гр. Увеличение содержания гликогена в печени под действием радиации было в два раза выше, чем при дыхании чистым кислородом и не завершалось к шестым суткам после облучения (рис. 3). Пиковый подъем содержания гликогена в печени отмечался на шестой час после облучения и сопровождался повышением активности сукцинатдегидрогеназы, никотинамидадениндинуклеотид- и НАДФ-дегидрогеназ [30,37]. Активация гликолиза происходила на сутки позже.

Гипероксия, самостоятельно вызывая подобные изменения в метаболизме клеток, сокращала время проявления данных процессов в печени облученных животных до двух суток. Радиомитигирующее действие гипероксии по ограничению развития лучевого поражения тканей может быть связано с адаптивной реакцией организма на индуцированную АФК воспалительную реакцию с последующей активацией противовоспалительных и антиапоптотических цитокинов, ограничивающих развитие лучевого поражения организма [38].

Помимо того, что кислород способствует усилению радиационно-химических процессов и радиационного повреждения тканей, он одновременно является жизненно важным и необходимым для энергообеспечения и функционирования любой клетки организма. Кислород и связанные с ним АФК участвуют в регуляции клеточного цикла и обеспечения пролиферации стволовых кроветворных клеток. Гипероксия положительно влияет на пострadiационные восстановительные процессы в кроветворной ткани [25]. Как отражение этих процессов является увеличение содержания РНК в клетках селезенки облученных животных, начиная со вторых суток с достижением максимума эффекта к шестым суткам после облучения (рис. 4) [30].

Кратковременное дыхание чистым кислородом (в течение 20 мин) способно вызывать у мышей в течение суток блокаду митоза клеток костного мозга без существенного влияния на динамику деления клеток крипт кишечника [39,40]. В

Таблица 4. Изменение митотической активности костного мозга мышей (СВА $\times$ C₅₇Bl)F₁ и его клеточного состава после воздействия кратковременной (20 мин) нормобарической гипероксии (в % к группе биологического контроля [37])

Группы	Время после воздействия дыхания чистым кислородом						
	часы			сутки			
	2	4	6	1	2	3	6
Митотический индекс	63.2	74.3*	66.0*	116.3*	138.5*	117.7	136.5*
Клеточный состав	—	—	98.7	100.6	101.3	100.9	109.7
Количество мышей	10	12	25	45	26	21	51

Примечание. * $P < 0.05$ по сравнению с группами биологического контроля.

дальнейшем, начиная с одних суток и до конца наблюдения (шестеро суток), идет усиление митотической активности костного мозга с небольшим ростом его клеточного состава к шестым суткам после воздействия гипероксии (табл. 4). Причинами отмечаемых изменений в физиологии клетки являются повышение их оксигенации во время гипероксии и активация в этих условиях комплекса II дыхательной цепи, сопровождаемая увеличением продукции АФК [19,41]. Механизм подавления гипероксией митоза практически на всех фазах, но прежде всего на фазе S, связан со снижением в клетке содержания белка циклина В1 и повышением активности p21, ингибитора циклин-зависимой киназы [42]. Гипероксия обеспечивает экспрессию p21 через активацию p53, что предотвращает переход из фазы G1 клеточного цикла и тем самым ограничивает репликацию ДНК [43,44].

Радиомитигирующее действие гипероксии на кроветворную систему может отчасти быть связано с задержкой митотической активности под действием гипероксии, что позволяет выделить больше времени для ранних пострadiационных восстановительных процессов в ДНК клеток. Если принять во внимание, что лучевое воздействие также вызывает задержку прохождения клеточного цикла, отмеченное блокирующее влияние гипероксии на митоз может потенцировать данный эффект.

Кроме того, радиомитигирующее действие кратковременной гипероксии на костный мозг поддерживается стимуляцией дифференцировки стволовых кроветворных клеток и их миграцион-

ных процессов [45]. Из кратковременных и ранних эффектов гипероксии (с шести часов и на протяжении суток) отмечен рост числа лейкоцитов крови на 30% и снижение количества ретикулоцитов на 40% [40]. Эти процессы возможны при сигнальном уровне концентрации АФК при дыхании чистым кислородом, поддерживаемой относительно низкой оксигенацией костного мозга [14,36].

ВЫВОДЫ

1. Кратковременная (в течение 20 мин) нормобарическая гипероксия усиливает тяжесть и исход кишечного синдрома ОЛБ за счет повышения митохондриальной продукции АФК, сопровождаемого подавлением антиоксидантной системы клеток, регистрируемого по уровню снижения активности НАДФ-дегидрогеназы и щелочной фосфатазы, а также по активации лизосомальной кислой фосфатазы в ткани кишечника.

2. Нормобарическая гипероксия способна вызывать ограничение по времени активации гликолиза и глиоксидатного шунта в печени облученных животных, проявляющееся в виде увеличения количества гликогена и снижения содержания липидов в печени.

3. Кратковременное дыхание чистым кислородом обладает радиомитигирующим действием на течение костномозгового синдрома ОЛБ, сопровождающимся повышением выживаемости животных на 20–30% при смертельных дозах гамма-облучения, благодаря наличию у гипероксии способности подавлять митотическую активность клеток костного мозга в течение шести часов с

последующей ее активацией через сутки после воздействия.

4. Радиомитигирующий эффект нормобарической гипероксии отражается в ускорении пострадиационных восстановительных процессов в кроветворной ткани, регистрируемом по увеличению эндогенного колониального образования и увеличению РНК в ткани селезенки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- U. M. Carl, G. Ewert, and P. Vaupel, *Strahlenther. Onkol.* **172** (Suppl. 2), 2 (1996).
- M. Rijpkema, J. H. Kaanders, F. B. Joosten, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53** (5), 1185 (2002).
- M. I. Rijpkema, J. Schuur, P. L. Bernsen, et al., *Magn. Reson. Imaging.* **22** (6), 761 (2004).
- H. A. van den Brenk, and D. Jamieson, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* **4**, 379 (1962).
- М. В. Васин, Т. С. Львова, В. В. Антипов, и Б. И. Давыдов, *Радиобиология* **19** (5), 712 (1979).
- М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Л. В. Королева и В. В. Антипов, *Радиаци. биол. Радиоэкол.* **39** (2—3), 238 (1999).
- F. B. Benjamin and L. Peyser, *Aerosp. Med.* **35**, 1147 (1964).
- О. П. Смирнов, *Мед. радиол.* **11** (2), 75 (1966).
- G. M. Christensen, L. W. Dahlke, J. T. Griffin, et al., *Radiat. Res.* **37** (2), 283 (1969).
- А. Г. Свердлов, Ю. Ф. Мартыничик, А. Г. Богатырев и В. А. Зайкова, *Информ. бюлл. Радиобиология* **20** (1), 3 (1977).
- М. В. Васин, Т. С. Львова, В. В. Антипов и др., *Радиобиология* **20** (1), 56 (1980).
- М. В. Васин, Т. С. Львова, Л. В. Королева и др., *Радиобиология* **22** (6), 818 (1982).
- A. D. Cornet, A. J. Kooter, M. J. Peters, and Y. M. Smulders, *Crit. Care* **17** (2), 313 (2013). DOI: 10.1186/cc12554.
- L. Zheng, C. J. Kelly, and S. P. Colgan, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **309** (6), C350 (2015). DOI: 10.1152/ajpcell.00191.2015.
- J. F. Turrens, *J. Physiol.* **552** (Pt 2), 335 (2003).
- A. Gore, M. Muralidhar, M. G. Espey, et al., *J. Immunotoxicol.* **7** (4), 239 (2010). DOI: 10.3109/1547691X.2010.492254.
- S. Pendyala and V. Natarajan, *Respir. Physiol. Neurobiol.* **174** (3), 265 (2010). DOI: 10.1016/j.resp.2010.09.016.
- S. J. Ralph, R. Moreno-Sánchez, J. Neuzil, and S. Rodríguez-Enríquez, *Pharm. Res.* **28** (11), 2695 (2011). DOI: 10.1007/s11095-011-0566-7.
- L. Tretter, A. Patocs, and C. Chinopoulos, *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Bioenergetics* **1857** (8), 1086 (2016).
- J. Dean, D. K. Mulkey, R. A. Henderson, et al., *J. Appl. Physiol.* **96** (2), 784 (2004). DOI: 10.1152/japplphysiol.00892.2003.
- L. J. Buccellato, M. Tso, O. I. Akinci, et al., *J. Biol. Chem.* **279** (8), 6753 (2004). DOI: 10.1074/jbc.M310145200.
- М. В. Васин и Л. В. Королева, *Радиобиология* **23** (5), 692 (1983).
- D. Torbati, G. H. Tan, S. Smith, et al., *J. Crit. Care* **21** (1), 85 (2006).
- М. В. Васин и Л. А. Семенова, *Радиобиология* **27** (5), 704 (1987).
- K. Krajnak and S. Waugh, *J. Occupat. Environm. Med.* **60** (10) (2018). DOI: 10.1097/JOM.0000000000001396.
- М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Л. В. Королева и В. В. Антипов, *Радиаци. биол. Радиоэкология* **58** (6), 619 (2018).
- J. A. Spencer, F. Ferraro, E. Roussakis, et al., *Nature* **508** (7495), 269 (2014). DOI: 10.1038/nature13034.
- M. Kumar, M. K. Sharma, P. S. Saxena, and A. Kumar, *Biol. Pharm. Bull.* **26** (3), 308 (2003).
- M. A. El-Ghazaly, R. M. El-Hazek, and M. T. Khayyal, *Int. J. Radiat. Biol.* **91** (2), 150 (2015). DOI: 10.3109/09553002.2014.954059.
- Л. В. Королева, М. В. Васин и Т. С. Львова, *Радиобиология* **21** (3), 426 (1981).
- W. Ying, *Antioxid. Redox Signal.* **10** (2), 179 (2008).
- J. H. Lee and S. Y. Kim, *J. Biol. Chem.* **282** (18), 13385 (2007). DOI: 10.1074/jbc.M700303200.
- E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen, et al., *World Allergy Organ. J.* **5** (1), 9 (2012). DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
- Н. П. Лебкова, *Вестн. Росс. акад. мед. наук*, № 9, 16 (2000).
- Н. В. Хундерякова, М. В. Захарченко, А. В. Захарченко и М. Н. Кондрашова, *Биохимия* **73** (3), 337 (2008).
- E. H. Sarsour, A. L. Kalen, and P. C. Goswami, *Antioxid. Redox. Signal.* **20** (10), 1618 (2014). doi: 10.1089/ars.2013.5303.
- Л. В. Королева и М. В. Васин, *Радиобиология* **27** (6), 834 (1987).
- М. В. Васин, В. Ю. Соловьев, В. Н. Мальцев и др., *Мед. радиол. Радиаци. безопасность* **63** (6), 71 (2018).
- М. В. Васин, Т. С. Львова, Н. Н. Добров и др., *Фармакол. токсикол.* **45** (5), 71 (1982).
- М. В. Васин, Т. С. Львова и Л. В. Королева, *Радиобиология* **22** (4), 539 (1982).
- E. L. Mills, B. Kelly, A. Logan, et al., *Cell* **167** (2), 457 (2016). DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.064.
- S. A. McGrath-Morrow, and J. Stahl, *Biochim. Biophys. Acta* **1538** (1), 90 (2001).
- C. E. Helt, R. C. Rancourt, R. J. Staversky, and M. A. O'Reilly, *Toxicol. Sci.* **63** (2), 214 (2001).
- R. J. Staversky, P. F. Vitiello, S. C. Gehen, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **41** (4), 601 (2006).
- A. Ludin, S. Gur-Cohen, K. Golan, et al., *Antioxid. Redox Signal.* **21** (11), 1605 (2014). DOI: 10.1089/ars.2014.5941.

The Role of Biophysical Mechanisms in Effects of 100% Hyperoxia that Alter Radiosensitivity of the Body

M.V. Vasin* and I.B. Ushakov *****

**Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia Federation, Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia*

***Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of Russia, Zhivopisnaya ul. 46, Moscow, 123182 Russia*

****Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, the Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, ul. Akademika Lebedeva 4/2, St. Petersburg, 194044 Russia*

We consider the hypothesis about the mechanism of radiosensibilizing effects of hyperoxia during irradiation on the gastrointestinal acute radiation syndrome predicting the outcome in the absence of significant damage to bone marrow. It has been suggested that increased levels of hyperoxia-induced reactive oxygen species largely contribute to the enhancement of radiation injury to the intestines in the absence of an effect of hyperoxia on this process. Our findings underline a role of accumulation of the toxic effects of reactive oxygen species production induced by repeated hyperoxia during fractionated irradiation that can worsen the acute radiation syndrome. We also investigated the role of the preliminary impact of daily vibration exposure on the enhancement of a radiosensibilizing effect of hyperoxia on the gastrointestinal acute radiation syndrome. Metabolic changes in regulation of energy supply and demand were analysed from the combined effects of hyperoxia and ionizing radiation exposure. Possible mechanisms of the radiomitigative action of hyperoxia on the haematopoietic tissue at short-term 100% oxygen breathing before or after radiation exposure of animals are discussed. The importance of reactive oxygen species as signaling molecules and cell cycle arrest caused by hyperoxia in promoting the recovery of hematopoietic function after radiation exposure is shown.

Keywords: gamma radiation, normobaric hyperoxia, reactive oxygen species, "oxygen effect", radiosensitivity, glyoxilate shunt, cell division arrest