

## **ЛЕКЦІЯ 4.**

### **МОДИФІКАЦІЯ РАДІОБІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ. РАДІОСЕНСАБІЛІЗАЦІЯ ТА ПІСЛЯРАДІАЦІЙНЕ ВІДНОВЛЕННЯ**

Тривалий час серед радіобіологів була поширена думка - що запобігти радіаційному ураженню, змінити його наслідки неможливо. І хоч багато хто з дослідників ще на ранніх етапах розвитку радіобіології нерідко спостерігали і описували зміну (модифікацію) радіобіологічних ефектів під впливом різних фізичних (температури, вологості, освітлення, газового складу атмосфери) і хімічних чинників (різних речовин та сполук), належного пояснення їм вони не знаходили.

Нині під модифікацією радіаційного ураження організму розуміють зміну ступеня прояву радіобіологічного ефекту через втручання в хід його розвитку за допомогою чинників фізичної або хімічної природи до, під час або після опромінення.

Усі дії до або під час опромінення слід відносити до профілактичних. Це протипроменевий біологічний захист і радіосенсибілізація — посилення чутливості до радіаційного ураження. Операції, які проводять після опромінення, треба розглядати як терапевтичні заходи, що впливають на процеси післярадіаційного відновлення.

#### **Протипроменевий біологічний захист**

Протипроменевий біологічний захист — це послаблення шкідливої дії на організм іонізуючого випромінювання в результаті впливу на нього перед опроміненням або під час опромінення яким-небудь чинником фізичної природи чи хімічної речовини.

**Фізичні протипроменеві фактори.** Ступінь прояву радіобіологічних ефектів значною мірою визначається такими факторами навколишнього середовища, як газовий склад атмосфери, температура, вологість, освітлення та ін. Вони називаються *фізичними*, бо належать до явищ, які характеризують фізичний стан біосфери і які переважно вивчає фізика.

**Газовий склад атмосфери.** Радіаційне ураження організму дуже залежить від вмісту в атмосфері кисню, оскільки при зниженні його концентрації зменшується радіаційне ураження. Це явище дістало назву «кисневого ефекту».

Максимум радіаційного ураження виявляється звичайно при об'ємній частці кисню в атмосфері 20—21 %. При зменшенні концентрації кисню (гіпоксії) ступінь протипроменевих захисту організму наростає і досягає максимуму при повній відсутності кисню (аноксія) (рис. 17).

Але в умовах із зниженим вмістом кисню в атмосфері, а тим більше з повною його відсутністю можуть існувати лише деякі види живих організмів і, як правило, нетривалий час. Рослини — дуже зручний об'єкт для дослідження цих проблем. Навіть у вегетуючому стані вони можуть існувати в умовах глибокої багатогодинної гіпоксії. Не випадково відкриття кисневого ефекту було зроблено саме в дослідах з рослинами. Пізніше виявлені закономірності були-підтверджені у дослідах з багатьма іншими організмами, в тому числі із ссавцями. Кисневий ефект — універсальне явище в радіобіології, яке виявляється у дослідах з усіма біологічними об'єктами.

Кількісним вираженням зміни дії випромінювання на живий організм під впливом кисню є величина, що називається *коефіцієнтом кисневого підсилення* (ККП). Це відношення ефективної дози при опроміненні організму в умовах гіпоксії до ефективної дози, що зумовлює такий самий радіобіологічний ефект при опроміненні в повітрі. Наприклад, якщо  $LD_{50}$  в першому випадку становить 7,5 Гр, а в другому — 3 Гр, то  $ККП=7,5 : 3=2,5$ .

Відкриття кисневого ефекту зумовило переверот в уявленнях про модифікацію променевих уражень, показало, що процесами розвитку радіаційних реакцій можна керувати і, головне, зменшувати ступінь прояву радіобіологічних ефектів. До речі, ступінь протипроменевих захисту, що досягається в умовах гіпоксії, поки що не вдається забезпечити при застосуванні жодного чинника фізичної чи хімічної природи.

**Температура.** Вплив температури на ступінь прояву радіаційного ураження — складний процес, в якому поєднуються і деякі прямі реакції впливу температури на розвиток радіаційних реакцій, і посередні, зумовлені дією температури на окремі фізіологічні процеси.

Тобто, з одного боку, зміна температури може впливати на хід реакцій променевого ураження, а з іншого — на інтенсивність обміну речовин, тим самим сприяючи зміні радіочутливості організму. Так, охолодження насіння, спор та деяких інших об'єктів до температури сухого льоду (мінус 78 °С) або рідкого повітря чи азоту (близько мінус 190 °С) забезпечує істотний протипроменевий захист. Це пояснюється тим, що при глибокому охолодженні складаються несприятливі умови для поглинання енергії випромінювання речовиною та її переносу.

При зниженні температури навколишнього середовища до 0—5 °С підвищується радіостійкість вегетуючих рослин, комах, мікроорганізмів, ссавців та деяких інших тварин, що впадають у зимову сплячку. Безперечно, це пов'язано з гальмуванням інтенсивності обміну речовин. Вологість. Як зазначалось, вода відіграє велику роль у променевому ураженні живих організмів. Саме з молекул води під Дією іонізуючого випромінювання виникають високоактивні продукти — вільні радикали й пероксиди, які посилюють радіобіологічні ефекти. Але ж у клітинах більшості організмів кількість води більш-менш стала і варіює у досить вузьких межах. Винятком є такі об'єкти, як насіння рослин, спори мікроорганізмів, в яких вміст води може змінюватись від кількох відсотків до більш як 90 %, тобто до необхідної для живої клітини кількості. Дані щодо впливу вологості на радіочутливість добуто саме в дослідах з цими об'єктами, переважно з насінням.

Вміст води в насінні за звичайних умов при повітряно-сухому зберіганні становить, як правило, 8-15%. Збільшення вологості призводить до підвищення радіочутливості, і це цілком зрозуміло: з одного боку, збільшується кількість вільних радикалів, що утворюються при опроміненні, аз іншого — посилюються процеси обміну речовин (насіння починає проростати). Логічно, що зниження вологості збільшує радіостійкість, тобто виявляє радіопротекторну дію. Але дивно, що така залежність спостерігається лише до рівня вологості 4-5 %. При подальшому його зниженні (до 2-3 %) радіочутливість різко підвищується. Пояснення цього явища досить складне і пов'язане з особливостями радіохімічних реакцій, які в підручнику не розглядаються.

Питання про роль вологості в радіостійкості як рослин, так і тварин практично не вивчене. Але на основі найзагальніших залежностей можна припустити, що деяке зневоднення тканин призводитиме до зниження інтенсивності обміну речовин і сприятиме збільшенню радіостійкості.

**Освітленість і якість світла.** Сонячне світло відіграє важливу роль у житті живих організмів, особливо рослин. Відомі тисячі видів тварин, у тому числі і ссавців, що живуть без світла, але для рослин — це вкрай рідкісний виняток. Тому практично всі дані про залежність радіочутливості від освітлення і якості світла (його складу) стосуються організмів, в яких відбувається фотосинтез, — рослин.

Під впливом сонячного світла змінюється інтенсивність фотосинтезу і відповідно нагромадження окремих речовин. Залежно від інтенсивності і спектрального складу світла можуть змінюватись деякі морфологічні реакції рослин, що позначається на стані їх утворювальних тканин — меристем. Не дивно, що світло істотно впливає на радіочутливість рослин. Але і тут, на жаль, не вдається виявити яких-небудь загальних закономірностей. Як правило, рослини, вирощувані за оптимального режиму освітлення, мають найвищу радіостійкість. Затінення їх на деякий час безпосередньо перед опроміненням і під час опромінення може ще підвищити її, тобто виявляє протипроменевий захист. Це можна пояснити зниженням інтенсивності фотосинтезу і взагалі обміну речовин.

Попереднє опромінення рослин ультрафіолетовими або інфрачервоними променями, що також входять до складу сонячного світла, у деяких ситуаціях теж може виявити радіозахисну дію, однак може і посилювати радіобіологічні ефекти. Взагалі залежність реакцій рослин від освітлення має дуже складний характер і нерідко її важко пояснити.

Головне, що треба підкреслити, реакція живих організмів на дію іонізуючого випромінювання під впливом деяких фізичних факторів навколишнього середовища може змінюватись — послаблюватись або посилюватись. Особливого практичного значення ці факти не мають. Лише в деяких ситуаціях може виникнути потреба зменшити вміст кисню, знизити температуру або вологість в організмі. Про масове використання цих факторів не

може бути й мови. Тому всі зусилля вчених-радіобіологів були спрямовані на винахід хімічних речовин/препаратів, фармакологічних засобів, за допомогою яких можна було б знизити ступінь радіаційного ураження організму.

**Хімічні протипроменеві, або радіозахисні, речовини.** У 1949 р. практично водночас радіобіологи З. Бак і А. Ерве із Бельгії і Г. Патт із США повідомили наукову громадськість світу про дві хімічні сполуки, введення яких лабораторним тваринам перед рентгенівським опроміненням підвищує їх виживання. Перші виявили, що таку дію має добре відома дуже сильна отрута ціанід натрію, ін'єкція якої мишам у дозі, в кілька разів меншій за летальну, безпосередньо перед опроміненням знижувала ступінь радіаційного ураження в 1,5 рази. Г. Патт навів дані про широко відому біологам і медикам амінокислоту цистеїн, яка приблизно такою самою мірою, як і ціанід натрію, захищала тварин від опромінення. Так було відкрито перші протипроменеві, або радіозахисні, речовини, що дістали назву радіопротекторів.

**Радіопротектори** — це хімічні речовини, введення яких в організм перед опроміненням або під час опромінення сприяє послабленню радіаційного ураження\*.

Кількісною характеристикою дії радіопротекторів є величина, названа фактором зміни дози (ФЗД). **Фактор зміни дози** — це відношення ефективної дози при опроміненні організму з радіопротектором до ефективної дози, що зумовлює такий самий радіобіологічний ефект у контролі, тобто без радіопротектора.

Це визначення дуже нагадує сформульоване вище визначення ККП. ККП — це окремий випадок ФЗД, коли в ролі радіопротектора виступає гіпоксія. Тому ФЗД оцінюють за допомогою тієї ж простої арифметичної дії, що й ККП.

Природно, що коли хімічна речовина захищає організм від іонізуючого випромінювання, тобто діє як радіопротектор, значення ФЗД повинно бути більшим за 1. Якщо воно менше за 1, це свідчить про посилення дії випромінювання — радіосенсибілізацію (про неї йтиме мова пізніше), а коли дорівнює 1, то речовина не діє ніяк — нейтральна до випромінювання.

Через 2 роки після відкриття перших радіопротекторів З. Бак зі своїми співробітниками виявили, що одна з похідних сполук цистеїну — цистеамін має набагато виразнішу здатність зменшувати ступінь променевого ураження як при ін'єкціях, так і при годівлі тварин. При введенні мишам лише 150 мг/кг маси тіла цистеаміну, що майже в 10 разів менше за дозу цистеїну, ФЗД досягає 2. Це означає, що при використанні цього препарату дозу опромінення потрібно збільшити удвічі, щоб мати такий самий радіобіологічний ефект; як без його використання. Тобто він підвищує радіостійкість організму у 2 рази.

Дослідженнями було доведено універсальність радіозахисних властивостей радіопротекторів, які вводили різними способами: ін'єкціями під шкіру, внутрішньовенно, внутрішньочеревно, орально, через середовище культивування або обприскуванням (у дослідах з рослинами і мікроорганізмами). Протипроменева дія виявлялася завжди.

Досі на протипроменеву дію випробувано десятки тисяч хімічних речовин. Сотні з них виявились досить ефективними радіопротекторами. Але дія жодної з них не була ефективнішою за дію цистеаміну.

**Класифікація радіопротекторів.** Існує багато різних класифікацій радіопротекторів, серед яких виділяють десятки різних груп. У книзі наведено лише ті з них, що мають чіткі радіопротекторні властивості. До радіопротектора звичайно ставлять три основні вимоги:

1. висока ефективність, тобто висока протипроменева дія;
2. нетоксичність — введення його в організм не повинно супроводжуватись будь-якими негативними реакціями;
3. стабільність дії — зберігання протипроменевих властивостей протягом тривалого часу.

Сульфгідрильні сполуки. До них належать цистеїн і цистеамін, а також багато інших сполук, у складі яких є сульфгідрильні (SH—) групи: глутатіон, тіосечовина, аміноетилізотіуроній. З часу відкриття радіозахисних властивостей сульфгідрильних сполук і досі їх вважають найефективнішими і найкраще вивченим класом радіопротекторів. У табл. 8 наведено дані, про радіозахисну дію деяких радіопротекторів при опроміненні свавців, а в табл. 9 — про їх ефективність у дослідах з рослинами. Як видно з таблиць, сульфгідрильні

сполуки виявляють максимальний радіозахисний ефект відносно і рослин, і тварин — значення ФЗД при їх використанні найбільше.

Т а б л и ц я 8. Найефективніші радіопротектори для ссавців

Радіопротектор	Тварина	Захисна доза, мг/кг	Спосіб введення	ФЗД
Цистеамін	Миша	75—250	Внутрішньоочервно	1,8—2
»	»	200—500	Орально	1,6—1,8
»	Щур	50—100	Під шкіру	1,5—1,7
»	Собака	75—100	Внутрішньоочервно	1,7—2
Аміноетилізотіуроній	Миша	250—480	Внутрішньоочервно	1,8—2
»	Щур	1500	Орально	1,6—1,8
»	Кролик	25—75	Під шкіру	1,4—1,5
Цистеїн	Миша	950—1200	Внутрішньоочервно	1,4—1,6
»	Щур	1000—1200	Під шкіру	1,5
»	Вівця	1000—1500	Внутрішньоочервно	1,4—1,6
Триптамін	Миша	79—95	Під шкіру	1,5—1,7
»	Свиня	30—150	»	1,4—1,6
Серотонін	Кролик	95	Внутрішньоочервно	1,5—1,8
Мексамін	Миша	75	Під шкіру	1,3—1,5
Гістамін	Щур	100	Внутрішньоочервно	1,4—1,5
Ціанід натрію	Миша	0,2—0,5	»	1,3—1,4
Ціанід калію	»	0,1—0,2	»	1,3—1,5
Цистамін	Кролик	200—400	»	1,4—1,5
Цитафос	Вівця	100	»	1,6—1,8
Гамафос	Собака	75—125	»	1,7—1,8
Меркаптопропілгуанідин	Миша	185—2500	»	1,5—1,6
Дитіокарбонат натрію	Кішка	500—600	»	1,4—1,6
Резерпін	Щур	4	Під шкіру	1,5
Препарат WR—2721*	Миша	300—500	Внутрішньоочервно	1,5—2,7
Препарат WR—77913*		200—400	»	1,6—2,2

Тваринам радіозахисні речовини звичайно вводять ін'єкціями під шкіру або внутрішньоочервно, а також орально з їжею чи водою. Тому захисну дозу препаратів зазначають у міліграмах на 1 кг маси тіла тварини. В рослини радіопротектори частіше вводять через коріння, занурюючи рослини перед опроміненням на кілька годин у поживні речовини з радіопротектором. Концентрації розчину зазначають у молях на 1 л розчину (моль — кількість речовини, що чисельно дорівнює молекулярній масі цієї речовини, вираженій у грамах) або у відсотках.

На жаль, виявляючи найвищу протипроменеву дію серед усіх класів радіопротекторів, сульфгідрильні сполуки мають досить високу токсичність. Крім того, вони є сильними відновниками (з чим нерідко пов'язують їх радіозахисні властивості), тому швидко окислюються, втрачаючи свою радіозахисну дію, тобто вони нестабільні. Тому максимальний ефект радіозахисту спостерігається через 5-15 хв після введення сульфгідрильних сполук в організм тварин, а потім різко знижується і через 40-60 хв майже не фіксується.

Біогенні аміни. До них належать насамперед дві сполуки з високою радіозахисною дією: триптамін — один з продуктів бактеріального розкладу амінокислоти триптофану й серотонін — похідне триптаміну, важливий продукт метаболізму тваринних організмів. Біогенні аміни виявляють досить високий протипроменевий ефект, хоч, як правило, вони помітно поступаються перед цис-теаміном. Але токсичність біогенних амінів набагато менша, а стабільність вища. Менш виражені радіозахисні властивості в амінів мексаміну й гістаміну.

Відновники. Механізми ушкодження іонізуючим випромінюванням значною мірою

зумовлені розвитком у клітинах процесів окислення (приєднання кисню до різних біологічно важливих речовин і сполук, внаслідок чого вони втрачають свої функції і властивості). Крім сульфгідрильних сполук, є багато хімічних речовин інших класів, що мають відновні властивості, тобто сповільнюють окислювальні реакції. Деякі з них виявляють і радіозахисні властивості. Це такі відомі відновники, як гідросульфід натрію, тиосульфат натрію, метагідросульфід натрію. Істотну протипроменеву дію мають сильний відновник аскорбінова кислота (віт. С), ретинол (віт. А), токоферол (віт. Е).

Таблиця 9. Ефективність деяких радіопротекторів для рослин

Радіопротектор	Захисна доза, моль/л	ФЗД		
		Боби	Горех	Кукурудза
Цистеамін	$10^{-3}$	1,5—2	1,4—2,2	1,4
Аміноетилізотиуроній	$5 \cdot 10^{-4}$	1,5—2,1	1,4—2	1,4
Цистеїн	$10^{-3}$	1,4—1,8	1,4—1,8	1,4—1,5
Гідросульфід натрію	$2 \cdot 10^{-2}$	1,3	—	—
Тиосульфат натрію	$2 \cdot 10^{-2}$	—	1,4	—
Метагідросульфід натрію	$2 \cdot 10^{-2}$	1,3	1,2	—
Аскорбінова кислота	$3 \cdot 10^{-2}$	—	1,4	—
Етиловий спирт	1	1,2—1,3	—	—
Хлорид заліза (III)	$2 \cdot 10^{-4}$	1,5	1,3—1,7	1,3
Хлорид марганцю	$2 \cdot 10^{-4}$	1,5	1,2—1,5	1,4
Хлорид цинку	$2 \cdot 10^{-4}$	1,7	1,3—1,7	—
Хлорид кобальту	$2 \cdot 10^{-4}$	1,4	1,4	—
Оксисечовина	$10^{-3}$	—	1,4	1,3
5-аміноурацил	$5 \cdot 10^{-4}$	—	1,3	—
Хлорамфенікол	$2 \cdot 10^{-4}$	—	1,3	—
Гідроксиламін	$10^{-3}$	—	1,2—1,5	—
Азид натрію	$10^{-4}$	—	1,3	—
Амітал	$5 \cdot 10^{-5}$	—	1,3	—
Гідролізат ДНК	$2 \cdot 10^{-4}$	—	1,3	—
Абсцисова кислота	$2 \cdot 10^{-5}$	—	1,4	—
Етилен	$3 \cdot 10^{-3}$	—	2	—
Аденозинтрифосфат	$10^{-4}$	—	1,5	—
Циклічний аденозин-монофосфат	$10^{-3}$	—	1,5—1,7	—

оп

Добре відомі відновні властивості спиртів. Деякі з них справді мають протипроменеві властивості — метиловий, етиловий (або винний), пропиловий, бутиловий. Але щоб забезпечити радіозахист, наприклад, за допомогою етилового спирту, треба створити концентрацію його в організмі 3—5 мл абсолютного, тобто 100 %, алкоголю на 1 кг маси тіла. Для людини це доза, лише у 2 рази менша за смертельну. І такою ціною можна досягти значення ФЗД лише 1,2.

Протипроменева ефективність більшості відновників середня або слабка. Майже всі відновники нестабільні, багато з них досить токсичні.

Солі металів. Метали відіграють велику роль у збереженні структури нуклеїнових кислот і білків, по-різному впливають на проникність клітинних оболонок і мембран, активність ферментів, до складу яких вони нерідко входять. Тому багато металів можуть впливати на радіостійкість організмів. Наприклад, залізо, цинк, марганець, кобальт, нікель, молібден та деякі інші метали при введенні в рослинні і тваринні організми підвищують їх стійкість проти опромінення. Є чимало препаратів, створених на основі цих металів, які за всіма показниками можна віднести до радіопротекторів. Як правило, це досить складні хімічні сполуки з одним або кількома металами. Так, серед радіопротекторів на основі кобальту відомі такі, як кобамід, кобадекс, кобамін, кобалін; нікелю — нікавіт, нікаміндон; міді—мідіанокс, мідікостерон. Відомі радіопротектори на основі заліза, цинку, марганцю, комплексів з двох або трьох металів.

Дані табл. 9 свідчать про те, що ФЗД при використанні солей зазначених вище металів

досягає в окремих випадках 1,5-1,7, тобто ці солі можна вважати ефективними радіопротекторами. Однак перелічені вище ме-тали-радіопротектори належать до важких металів, серед яких цинк, мідь, кобальт є високотоксичними. І хоч як радіопротектори їх використовують у низьких концентраціях ( $10^{-6}$ - $10^{-4}$  моль/л), не можна не зважати на їх токсичність.

Відомо також, що солі і сполуки металів у водних розчинах довго зберігають свої хімічні властивості. Отже, радіопротектори на їх основі мають порівняно високу стабільність.

**Інгібітори метаболізму.** До цієї дуже строкатої групи радіопротекторів належать багато речовин — інгібіторів метаболізму, які, пригнічуючи окремі процеси біосинтезу, розриваючи послідовний ланцюг складних перетворень одних продуктів на інші, зумовлюють стан організму, близький до шокового, в якому він, аналогічно до стану анабіозу, набуває підвищеної радіостійкості. Такі властивості мають інгібітори синтезу нуклеїнових кислот — оксисечовина, 5-аміноурацил; інгібітори синтезу білків і ферментів — гідроксиламін, хлорамфенікол; інгібітори дихання — азид натрію, амітал та ін.

Противопроменева ефективність більшості інгібіторів метаболізму вважається слабкою і середньою; всі вони токсичні для організму; стабільність їх середня або низька.

**Природні метаболіти.** Велика кількість радіопротекторів певною мірою токсична для всіх організмів. Це стосується не тільки відкритих першими ціанідів і сульфгідрильних сполук, інгібіторів метаболізму, солей металів, а й багатьох радіопротекторів інших класів, про які не згадувалось. Багато які з них виявляють противпроменеву дію саме в токсичних концентраціях, з чим нерідко пов'язують їх радіозахисні властивості. Тому дедалі більше приваблює увагу радіобіологів можливість використання як радіопротекторів природних для організму речовин — його метаболітів, серед них — насамперед нуклеїнових кислот, гормонів, білків і ферментів, вітамінів, вуглеводів, фізіологічно активних речовин.

Чітко виражені радіопротекторні властивості, мають ДНК і РНК. У досліджах з тваринами, рослинами встановлено, що незалежно від походження ДНК та РНК і нуклеотиди, з яких вони складаються, мають радіозахисні, навіть лікувальні властивості, тобто можуть зменшувати наслідки променевого ураження і в після-радіаційний період. Пояснюється це тим, що противпроменева дія препаратів нуклеїнових кислот, як і білків, ферментів, амінокислот, ґрунтується на тому, що вони є готовими елементами у пошкоджених ділянках молекул цих речовин. Тому ефективність їх виявляється при введенні не тільки до, а й після опромінення.

Надзвичайно великий інтерес у радіобіологів до питань радіозахисту й лікування променевої хвороби у людини за допомогою гормонів, вітамінів, різних біологічно активних речовин. Вже зазначалося, що противпроменеві властивості мають ретинол (віт. А), аскорбінова кислота (віт. С), токоферол (віт. Е). Виразеним радіопротекторним ефектом характеризуються й інші вітаміни - тіамін (віт. В<sub>1</sub>), піридоксин (віт. В<sub>6</sub>), ціанкобаламін (віт. В<sub>12</sub>), рутин (віт. Р), тілохінон (віт. К) та різі їх сполуки.

При опроміненні рослин сильні радіозахисні властивості виявляють їх специфічні гормони — фітогормони: абсцизова кислота й особливо етилен. ФЗД останнього може перевищувати навіть дію найефективніших радіопротекторів сульфгідрильної природи. Фітогормони неефективні при опроміненні тварин.

До гормонів тварин, що мають радіозахисну дію, належать згадані вище біогенні аміни та багато інших, у тому числі статеві гормони — андрогени й естрогени; гормони надниркових залоз — адреналін і норадреналін; гормон підшлункової залози — інсулін та гормон щитовидної залози — тироксин.

Високу радіозахисну дію має природний акумулятор і переносник хімічної енергії в живих клітинах аденозинтрифосфат (АТФ) і регулятор клітинного метаболізму циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), ФЗД яких досягає 1,5—1,7.

Всі названі метаболіти нетоксичні і досить стабільні.

**Поживні речовини.** Забезпечення організму основними поживними речовинами, впливаючи на інтенсивність обміну речовин, синтез і нагромадження різних метаболітів, формує певний ендогенний (внутрішній) фон радіостійкості. Цей фон, що створюється тисячами різних органічних і неорганічних речовин та їх сполук, дуже утруднює пояснення

причин зниження або збільшення радіочутливості організму при введенні окремих поживних речовин. Ці речовини впливають і на перебіг процесів відновлення після опромінення. В радіобіології безліч фактів свідчать про те, що ефекти іонізуючої радіації значною мірою залежать від забезпеченості організму поживними речовинами як перед опроміненням, так і після нього.

Зокрема, встановлено, що при вирощуванні на високому агрофоні опромінені рослини виживають краще, ніж на низькому. Значно підвищує радіостійкість рослин внесення при вирощуванні більшої кількості фосфорних, калійних і магнієвих добрив порівняно з нормою. Протипроменева ефективність солей багатьох металів свідчить про те, що внесення у ґрунт мікродобрив також сприяє підвищенню радіостійкості рослин.

Оптимізація умов живлення, збільшення в раціоні вмісту калію, кальцію, магнію, вітамінів сприяють зниженню ступеня радіаційного ураження тварин.

Відомі й інші класи хімічних радіозахисних речовин: амідифосфортіоати, ціаніди, нітрили, окиснювачі, антимулагени, комплексні сполуки та ін.

Краще застосовувати радіопротектори в суміші, поєднуючи ПОЗИТИВНІ властивості представників різних їх класів: високу ефективність одних, наприклад сульфгідрильних сполук; низьку токсичність других, наприклад природних метаболітів; стабільність третіх, наприклад солей металів. При таких комбінаціях вдається за рахунок зменшення концентрацій знизити негативні властивості окремих радіопротекторів і, крім того, збільшити дію протипроменевого захисту. За таким принципом виготовлено найновіші радіопротектори WR-2721 і WR-77913 (див. табл. 8).

Проте описані ефекти радіопротекторів, значення їх ФЗД як для тварин, так і для рослин стосуються одноразового гострого опромінення іонізуючим випромінюванням гамма-, бета- і рентгенівського джерела. Після аварії на Чорнобильській АЕС найважливішим завданням радіобіологів є пошук засобів протипроменевого захисту для умов хронічного опромінення, яке триває роками, десятиріччями, все життя — радіопротекторів так званої пролонгованої (тривалої) дії.

Радіопротектори пролонгованої дії. В умовах хронічного опромінення захисну дію повинні мати тільки радіопротектори, які протягом тривалого часу зберігають свої властивості, тобто високостабільні. Якщо цієї властивості нема, то найефективніші при гострому опроміненні радіопротектори більшості класів, у тому числі й сульфгідрильні сполуки, при хронічному опроміненні не виявляють захисної дії.

Досить високу стабільність дії мають солі металів. Але вона вважається високою лише порівняно із згаданими нестійкими сполуками. Багато металів через деякий час можуть окислюватись, брати участь в обміні речовин і виводитись з організму. Тому періодично виникає потреба у введенні нових доз радіопротекторів, що може призвести до різних токсикозів.

Порівняно ефективними радіозахисними засобами пролонгованої дії вважаються радіопротектори з природних метаболітів і поживних речовин. Застосування комплексних препаратів, виготовлених на основі гормонів, вітамінів та ірших біологічно активних речовин, а також макро- і мікроелементів (кальцію, калію, заліза, цинку, кобальту, марганцю, молібдену, міді) сприяє стабілізації гормонального та імунного статусу організму, підвищує його неспецифічну стійкість проти різних несприятливих чинників, у тому числі і дії іонізуючої радіації.

### **Радіосенсибілізація**

**Радіосенсибілізація** — це штучне збільшення радіочутливості біологічних об'єктів, яке супроводжується посиленням шкідливої дії іонізуючого випромінювання.

Отже, радіосенсибілізатори являють собою хімічні речовини, введення яких в організм перед опроміненням або під час опромінення призводить до посилення радіаційного ураження. Унікальні радіосенсибілізуючі властивості, як уже зазначалось, має кисень, який порівняно з аноксичними умовами може посилювати радіаційне ураження всіх живих організмів в 2,5—3 рази і більше. Майже так само діє оксид азоту NO.

Останнім часом активно вивчаються радіосенсибілізуючі властивості більш складних хімічних сполук, що діють на організм подібно до кисню, але які можна було б вводити

звичайними способами, як протектори, а не за допомогою складної апаратури. Серед найефективніших радіосенсибілізаторів таку властивість мають похідні дуже сильного окислювача нітроїмідазолу — метронідазол і мізонідазол. Вони можуть посилювати променеве ураження, тобто знижувати ефективну дозу більш як у 2 рази.

Особливий інтерес викликає сенсибілізація дії іонізуючої радіації специфічною сполукою — йодацетамідом. Він може зв'язувати сульфгідрильні групи білків, послаблюючи тим самим радіостійкість організму, забезпечену природними сульфгідрильними сполуками. Йодацетамід посилює радіаційне ураження майже удвоє.

Якщо потреба у розробці способів протипроменевого захисту не викликає сумнівів, то відносно проблеми радіосенсибілізації вони є. У такому разі виникає слушне запитання: навіщо потрібно посилювати ступінь радіаційного ураження?

Справді, застосування радіосенсибілізаторів на практиці досить вузьке. Найважливішою сферою їх використання в медицині є радіаційна терапія злоякісних пухлин, коли для зменшення радіаційного ураження здорових тканин радіосенсибілізатори вводять безпосередньо в зону опромінення.

Розробка способів радіосенсибілізації дуже важлива для багатьох радіаційно-біологічних технологій, в тому числі й для тих, що використовуються у сільському господарстві і потребують високих доз опромінення (радіаційна обробка кормів, радіаційне знезараження стічних вод та ін.). Використання радіосенсибілізаторів у цьому разі за рахунок зменшення дози дає змогу скоротити тривалість опромінення, а в деяких випадках — і затрати енергії.

Перспективним є застосування радіосенсибілізаторів у радіаційному мутагенезі рослин. За їх допомогою вдається підвищити генетичний ефект опромінення, зберігаючи при цьому досить високе виживання рослинних організмів.

### **Післярадіаційне відновлення організму**

У живому організмі, що опромінюється іонізуючою радіацією або вже опромінений нею, одночасно з розвитком радіаційного ураження відбуваються процеси його ліквідації. Тому організм, який дістав порівняно невисоку дозу, не гине, а, перенісши ту чи іншу ступінь променевої хвороби, може одужати — відновитись. Це явище дістало назву *післярадіаційного відновлення*, бо відбувається після радіаційної травми. Всі радіобіологічні ефекти є результатом взаємодії процесів радіаційного ураження і післярадіаційного відновлення.

Одним з яскравих доказів післярадіаційного відновлення є результати фракціонованого опромінення організму, коли він одержує дозу не одразу (одноразово), а за два або декілька прийомів — фракціями, через певні інтервали часу. Якби променеве ураження мало абсолютно необоротний характер, то дія одноразового і фракціонованого опромінення при однаковій сумарній дозі була б однаковою. Але при фракціонованому опроміненні ступінь променевого ураження знижується, і ураження тим слабше, чим на більшу кількість фракцій розділена доза і чим більший інтервал часу між діями фракцій дози. Пояснюється це тим, що в інтервалах між діями фракцій відбуваються процеси відновлення з тим більшою повнотою, чим більший інтервал.

Аналогічне явище спостерігається при зниженні потужності дози — чим вона менша, тим слабше виявляється радіаційне ураження. При хронічному опроміненні, коли дія радіації є тривалою при дуже невеликих потужностях доз, ефективні дози можуть у десятки разів перевищувати ті, які при гострому одноразовому опроміненні призводять до такого самого ступеня ураження.

Післярадіаційне відновлення може - відбуватись на рівні молекул, клітин, тканин, органів. На молекулярному рівні уражуються і відповідно відновлюються такі біологічно важливі молекули, як нуклеїнові кислоти, білки. Відновлення цих молекул, а також таких елементів клітини, як хромосоми, внутрішньоклітинні мембрани та інші, сприяє відновленню всієї клітини і, головне, здатності її до поділу. Це, в свою чергу, зумовлює відновлення тканин, окремих органів і в кінцевому підсумку одужання всього організму.

Безперечно, здатність до післярадіаційного відновлення мають клітини, що активно діляться, тобто кліти\*ни критичних тканин і органів з найвищою радіочутливістю серед клітин усіх типів,



що визначають реакцію організму на дію іонізуючого випромінювання.

Отже, радіобіологічний ефект, тобто реакція організму на дію іонізуючого випромінювання, визначається не тільки поглинутою дозою, а й багатьма іншими специфічними його властивостями та факторами навколишнього середовища. З одного боку, вона визначається радіочутливістю організму, яка залежить від багатьох видових його особливостей, з другого — від наявності в навколишньому середовищі радіомодифікуючих чинників, тобто радіопротекторних та радіосенсибілізуючих факторів, що можуть змінювати радіочутливість; і з третього — від здатності організму до післярадіаційного відновлення, яке теж залежить від багатьох чинників.

## Контрольні запитання

1. Яка природа дії іонізуючого випромінювання на живий організм?
2. Класифікація радіобіологічних ефектів.
3. В чому суть радіаційної стимуляції?
4. Які морфологічні зміни рослин і тварин відбуваються під дією іонізуючого випромінювання?
5. Які типи і ступені променевої хвороби ссавців ви знаєте?
6. Які є періоди гострої променевої хвороби ссавців?
7. Які ознаки променевої хвороби рослин?
8. Як впливає іонізуюче випромінювання на прискорення старіння і скорочення життя?
9. У чому специфіка радіаційної загибелі рослин?
10. Яка залежність існує між ступенем генетичного ураження і дозою іонізуючого випромінювання? Дайте визначення мутацій.
11. Які близькі і віддалені наслідки радіаційного ураження?
12. Які відмінності між поняттями «радіочутливість» і «радіостійкість» організмів?
13. Що ви знаєте про напівлегальну і летальну дози опромінення?
14. Яка порівняльна радіочутливість насіння і вегетуючих рослин різних родів?
15. Що ви знаєте про радіочутливість тварин?
16. Які особливості дії малих доз випромінювань на живі організми?
17. Які це критичні органи тварин і рослин?
18. Що таке протипроменевий біологічний захист?
19. В чому суть кисневого ефекту?
20. Що являють собою радіопротектори? їх класифікація.
21. Що ви розумієте під фактором зменшення дози (ФЗД)?
22. Що являють собою радіосенсибілізатори?
23. В чому полягає післярадіаційне відновлення організму?