



Сеченовский Университет

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М.Сеченова
(Сеченовский университет)

Кафедра медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины.

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ РАДИОПРОТЕКТОРОВ. МЕХАНИЗМЫ РАДИОЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА



Лекция по дисциплине «Общая и медицинская радиобиология»

для специальностей

30.05.01 Медицинская биохимия

30.05.02 Медицинская биофизика

- Ослабление радиационного поражения организма предварительным введением противолучевых агентов — протекторов

-Молекулярные, клеточные и системные механизмы фармакохимической противолучевой защиты

- Защита в разных условиях облучения

- Защита от отдаленных последствий облучения

- Возможности использования противолучевых защитных средств человеком

Расширяющееся применение ионизирующих излучений в различных областях науки и техники выдвигает в качестве одной из фундаментальных задач радиобиологии поиск путей повышения радиостойчивости организма.

Реальная возможность повышения радиорезистентности организма состоит в применении средств **противолучевой защиты**, под которыми понимают специальные фармакологические препараты — **радиопротекторы**, или создание гипоксического состояния кратковременным вдыханием обедненных кислородом газовых смесей.

Под фармакологической защитой понимают повышение выживаемости животных с помощью того или иного протектора, применяемого в разные сроки *перед* облучением.



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

Нет такого класса соединений, в котором бы не был произведен поиск радиозащитных средств в экспериментах на животных.

Цианистый натрий — одно из двух соединений, о котором в 1949 г. А. Эрв и З. Бак сообщили как о протекторе; введение его мышам в количестве 5 мг/кг непосредственно перед облучением в летальных дозах повышало их выживаемость по сравнению с контролем.

Цистеин — второе соединение, с которым связано открытие явления фармакологической противолучевой защиты. Г. Патт в 1949 г. сообщил о значительном повышении выживаемости мышей, получавших перед облучением в летальной дозе инъекцию цистеина в дозе 1000 мг/кг.

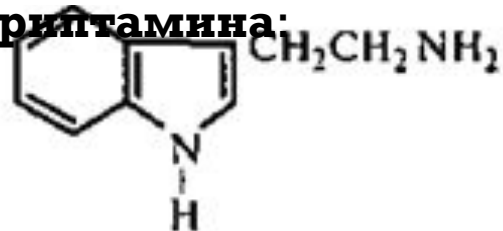
В последующем был обнаружен радиозащитный эффект *цистеинамина* и *цистамина* (З. Бак), *меркаптопропиламина* (Е.Ф. Романцев), *серотонина* (Г. Лангендорф), *мексамина* (П.Г. Жеребченко, Н.Н. Суворов), *аминоэтилизотиурония* (Г. Доэрти), *аминоалкилтиофосфатов* (П.Г. Жеребченко, С. П. Ярмоненко), *индралина* (М.В. Васин), а также *резерпина*, *гистамина*, *оксида углерода*, *парааминопропиофенона* и др.

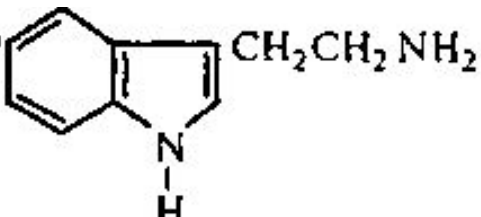
Несмотря на обилие испытанных средств, наиболее перспективные и высокоэффективные из них относятся к двум большим классам соединений: **индолилалкиламинам** и **меркаптоалкиламинам**. Именно эти соединения и будут предметом дальнейшего рассмотрения.



ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ

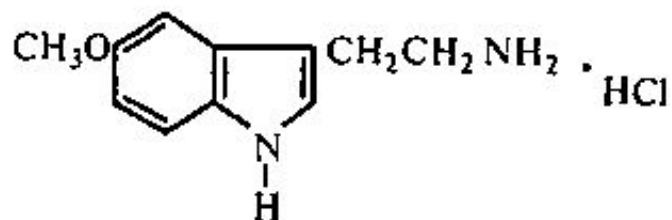
Относящиеся к этому классу соединения можно рассматривать как производные **триптамина**:



Триптамиин при внутрибрюшном введении мышам за 5—20 мин перед облучением повышает их выживаемость на 25—30% по сравнению с контролем. Значительно более выраженным радиозащитным эффектом обладает *5-окситриптамин*, HO  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ЭМ **серотонин**:

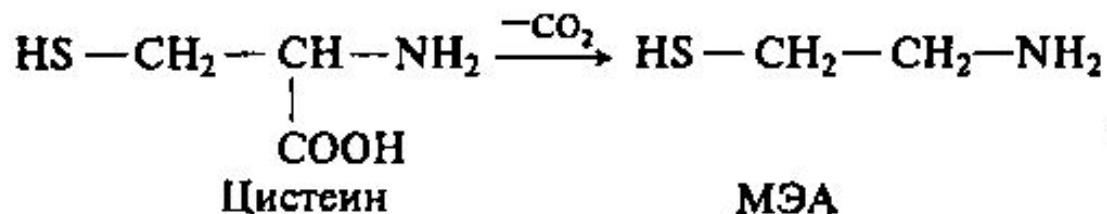
П.Г. Жеребченко и Н.Н. Суворовым было показано, что введение многих радикалов в 5-е положение индольного кольца *триптамина* повышает радиозащитную эффективность образующегося соединения.

Наиболее изучен из этого класса соединений, кроме серотонина, *5-метокситриптамин*, хлористоводородная соль которого известна как **мексамин**:



МЕРКАПТОАЛКИЛАМИНЫ

Вскоре после открытия радиозащитного действия *цистеина* было показано (З. Бак, 1952), что продукт декарбоксилирования этой аминокислоты — *цистеинамин* (цистеамин, 2-меркаптоэтиламин — МЭА, бекаптан, меркамин) обладает более выраженным противолучевым эффектом. Внутривнутрибрюшинное введение мышам или крысам **МЭА** в количестве 150 мг/кг за 5—15 мин перед облучением их в минимальной абсолютно летальной дозе позволяет предотвратить гибель 80—100% животных.



Главные протекторы:

- цистамин (дисульфид МЭА),
- меркаптопропиламин и его дисульфид,
 - аминоэтилизотиуроний,
- меркаптоэтилгуанидин и его дисульфид — гуанилэтилдисульфид,
 - меркаптопропилгуанидин,
 - аминоалкилтиофосфаты.



МЕРКАПТОАЛКИЛАМИНЫ

Замечено, что различные замещения по азоту аминогруппы, как правило, не влияют на радиозащитные свойства вещества или усиливают их, например, при замещении на гуанидиновую группировку.

Замещения водорода в тиольной группе резко ослабляют радиозащитный эффект (за исключением окисления с образованием дисульфидов), а удлинение углеводородной цепочки более чем на три метильные группы ведет к утрате защитного действия.

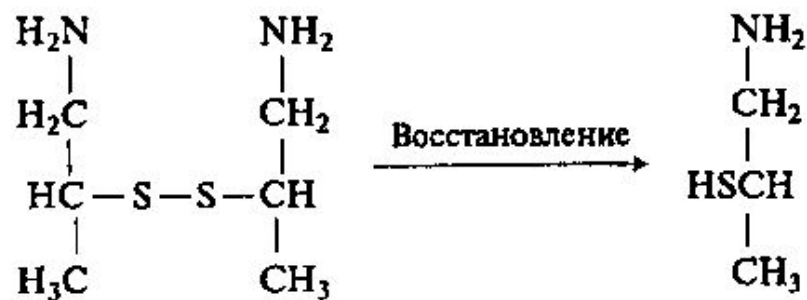
Предполагают, что в процессе метаболизма этих соединений в организме происходит образование *меркаптоэтиламина* или *меркаптопропиламина*, которые и обуславливают защитный эффект:



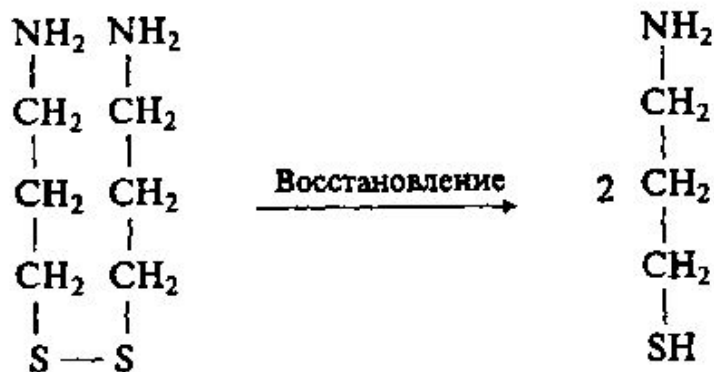
Дисульфид 2-меркаптоэтиламина, цистамин, 2-Меркаптоэтиламин, МЭА



МЕРКАПТОАЛКИЛАМИНЫ

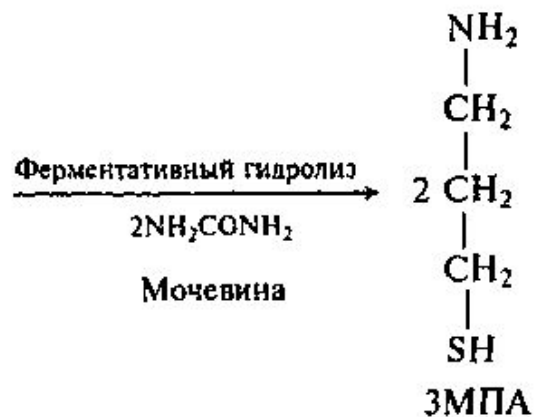
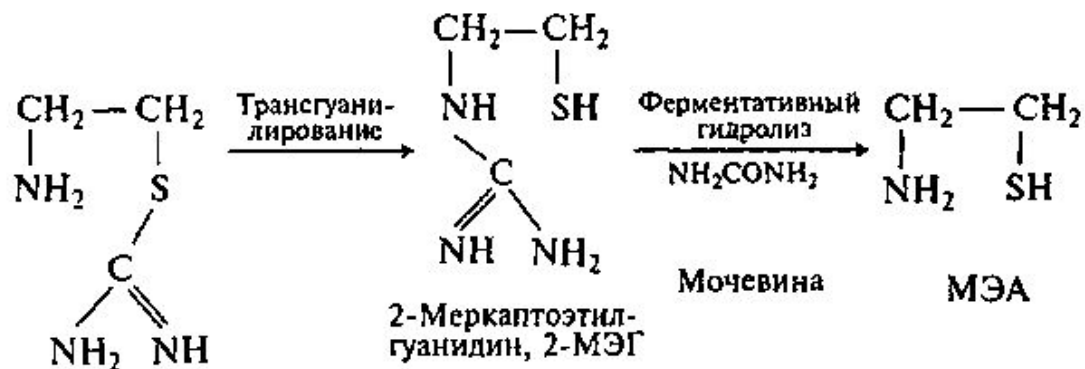


Дисульфид 2-меркаптопропиламина 2-Меркаптопропиламин, МПА

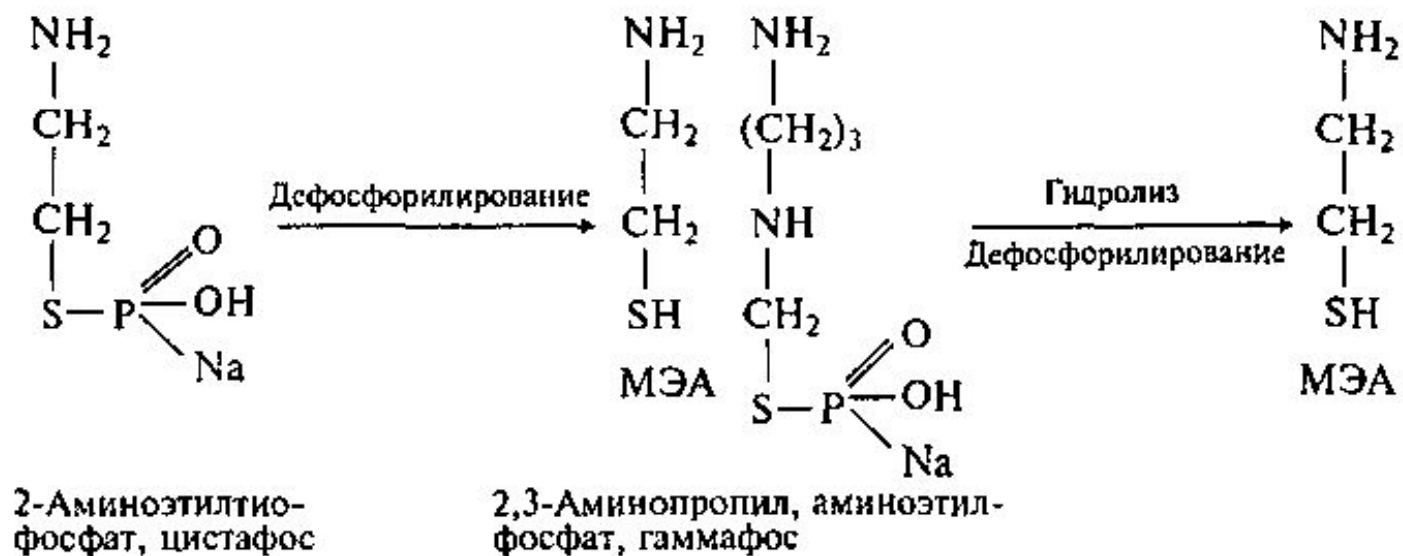


Дисульфид 3-меркаптопропиламина 3-Меркаптопропиламин, 3-МПА





МЕРКАПТОАЛКИЛАМИНЫ



ОЦЕНКА РАДИОЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА

Согласно общепринятым представлениям, радиопротекторы как бы уменьшают эффективную дозу излучения. Например, если при введении какого-либо протектора перед облучением животных их ЛД_{50/30} снижается с 10 до 6 Гр, то фактор изменения дозы ФИД = 1,7. В первом приближении это означает, что подопытные животные, которым введен протектор, после облучения в дозе 10 Гр по общему состоянию адекватны контрольным животным, облученным в дозе 6 Гр без протектора.

Кроме того, важной характеристикой конкретного протектора является его терапевтическая широта, или терапевтический индекс .

Общей характерной чертой *амиотиолов* и *индолилалкиламинов* является выраженная зависимость их защитного действия от химической структуры; *самое небольшое изменение последней приводит к ослаблению или утрате защитного эффекта.*

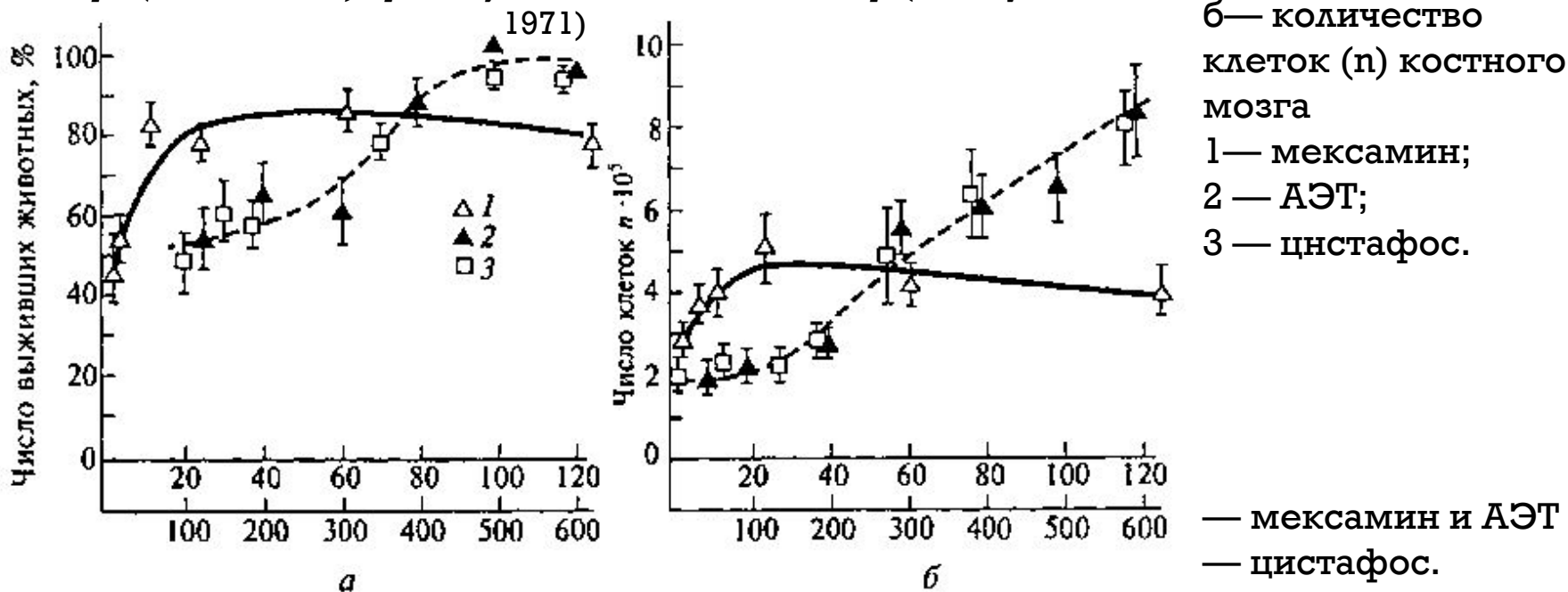
Различия между этими классами соединений состоят в следующем:

— диапазон эффективных доз (концентраций) *тиолов* узок, причем защитный эффект нарастает с дозой препарата и достигает максимума одновременно с проявлением токсического действия, вызывающего гибель контрольных животных;

— у *индолилалкиламинов* диапазон эффективных концентраций значительно шире, причем защитный эффект достигает максимума уже при незначительных концентрациях, в результате чего кривая зависимости



Зависимость защитного эффекта от количества вводимого в организм протектора (мг/кг массы) при облучении мышей в дозе 9 Гр (Т.Н. Пугачева, 1971)



На рисунке продемонстрированы результаты изучения эффективности *мексамина, АЭТ и цистафоса* по двум критериям — **30-суточной выживаемости мышей** и **числу миелокариоцитов костного мозга после облучения животных в дозе 9 Гр.**

Кривые, характеризующие защитную эффективность *мексамина*, по обоим критериям уже при количестве препарата 7—10 мг/кг достигают максимума и выходят на плато .

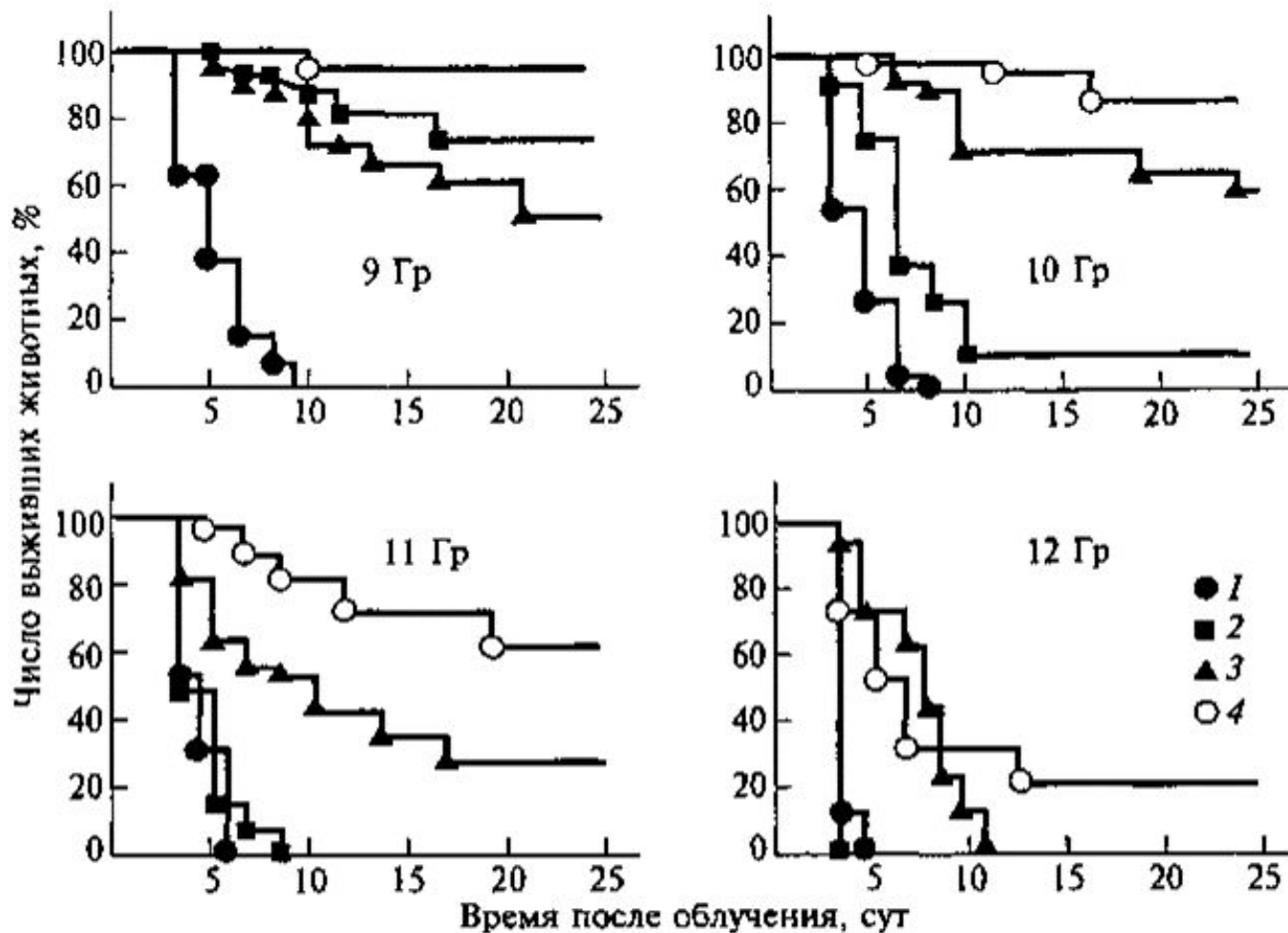
Таким образом, в расчете на эквимоллярные концентрации *индолилалкиламины* в 10 раз и более эффективнее *тиолов*, что весьма важно для их практического применения, так как защитный эффект может быть достигнут при значительно меньших количествах вводимого в организм протектора.

ОЦЕНКА РАДИОЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА

Различия в зависимости защитного эффекта от дозы протектора определяются разными механизмами действия соединений этих классов в организме. Считают, что для *индолилалкиламинов* в основном характерен фармакологический, опосредованный механизм защитного действия, а для *тиолов* — клеточно-концентрационный механизм, реализуемый непосредственно в клетках критических систем. Иными словами, защитное действие *индолилалкиламинов* связывают с их сосудосуживающим эффектом и вызываемой ими гипоксией, а защита *тиолами*, как предполагают, менее связана или со-всем не связана с уровнем напряжения кислорода.

Именно этим принято объяснять **возможность усиления защитного эффекта при совместном применении индолилалкиламинов и тиолов**. Действительно, как видно на рисунке, одновременное введение мышам АЭТ и мексамина повышает их выживаемость при дозах 10—12 Гр на 25—65% по сравнению с результатами отдельного применения этих протекторов. Однако результатам этих экспериментов, как будет показано далее, может быть дано и другое объяснение.





Динамика гибели мышей при облучении в супралетальных дозах под влиянием
раздельного и комбинированного применения протекторов:
1 — контроль, 2 — мексамин (75 мг/кг), 3 — АЭТ (150 мг/кг), 4 — АЭТ+мексамин
(50 + 25мг/кг)



МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ ЗАЩИТЫ

Из-за многообразия и сложности острого лучевого синдрома казалось маловероятным существование универсального механизма защиты. Однако по мере накопления экспериментальных данных все более реальным становилось и поныне господствующее представление о не-ком общем механизме действия абсолютного большинства радио-протекторов [Граевский Э.Я., 1960]. Об этом свидетельствуют многочисленные общие феноменологические признаки защитного эффекта соединений разных классов.

- Прежде всего их роднит необходимость введения протекторов **до** облучения.
- Далее, **величина ФИД наиболее эффективных протекторов и их смесей**, а также общей гипоксии в опытах на животных и в экспериментах *in vitro* примерно одинакова и **составляет ≤ 3** .
- Наконец, общим свойством всех радиозащитных средств является **зависимость их действия от ЛПЭ (линейной передачей энергии), с увеличением ЛПЭ эффективность защитных средств, постепенно уменьшаясь, исчезает.**



ПЕРЕХВАТ И ИНАКТИВАЦИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

Начиная с первых работ П. Александера и З. Бака (1955), установивших для соединений различных классов корреляцию между их радиозащитной активностью *in vivo* и *in vitro*, широкое распространение получила точка зрения об *общем механизме действия протекторов*, состоящем в уменьшении косвенного действия радиации **путем перехвата и инактивации свободных радикалов и других активных продуктов радиолiza воды.**

Существуют, однако, веские возражения против признания общности такого механизма действия протекторов *in vivo*.

- Не понятны большие различия в эф. количествах протекторов: при сравнении в эквимолекулярных концентрациях они могут различаться на несколько порядков (цианиды, резерпин — 2—4 мг/кг, цистеин — 1 г/кг).
- Незначительное изменение структуры соединения вызывает у него утрату защитных свойств, а также ярко выраженная специфичность соединений *in vivo* в сопоставлении с данными о приблизительно одинаковой способности инактивировать радикалы в водных растворах. Локальное внутриклеточное содержание протекторов значительно ниже, чем их эффективные концентрации в облучаемых растворах, а способность реагировать с радикалами едва ли выше, чем у различных клеточных метаболитов.
- Радиочувствительность ферментов, нуклеиновых кислот и других биол. важных соединений резко снижается при переходе от растворов к клетке и к организму.



ИЗМЕНЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА

Существует предположение о связи защитного действия протекторов со сдвигом в окислительно-восстановительном потенциале (Eh) клеток. Г.В. Сумаруковым обнаружено снижение величины Eh при применении эффективных протекторов и гипоксии.

Однако, было показано, что связь между величиной Eh и защитным эффектом лишь качественная, а в ряде случаев она вообще отсутствует. Например, степень снижения Eh зависит от дозы протектора — гаммафоса (рис), т. е. совпадает с данными об усилении радиозащитного эффекта при увеличении количества вводимого препарата [ЮхасДж., 1970; Выгодская АЛ., 1975]. Однако анализ кривых (рис. а) и сопоставление их с зависимостью время — эффект для гаммафоса при эфф

ВЫМ



Изменение окислительно-восстановительного потенциала (Eh) в подкожной клетчатке мышей при внутрибрюшинном введении гаммафоса (а) и гутимина (б) в различных дозах: 1—88 мг/кг, 2—175 мг/кг, 3—350 мг/кг, 4—220 мг/кг, стрелкой обозначен момент облучения

ИЗМЕНЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА

Действительно, радиозащитный эффект гаммафоса при дозе 350 мг/кг, оцениваемый по выживаемости мышей, максимален через 15 мин (ФИД — 2,7) и остается практически на этом уровне довольно долго (через 75 мин ФИД = 2,5), а значение E_h за то же время значительно снижается (кривая 3), что, казалось бы, должно сопровождаться усилением защиты. С другой стороны, при минимальной дозе препарата (88 мг/кг) слабый защитный эффект (ФИД < 1,2) обнаруживается при 15-минутном интервале и отсутствует через 30 мин, тогда как в эти сроки значения E_h одинаковы (кривая 7).

На рис. б представлены изменения E_h под влиянием контрольного (неэффективного в радиозащитном отношении) препарата — гутимины. Видно, что E_h под влиянием гутимины снижается до значений, при которых радиозащитный эффект гаммафоса сильно выражен (см. на рис. а, кривая 5).



СУЛЬФИДРИЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА

В большом числе экспериментальных исследований установлено, что наблюдаемое под влиянием протекторов повышение радиоустойчивости объектов сопровождается увеличением содержания в них эндогенных сульфидрильных (тиольных) групп. Это происходит не только при применении тиоловых (содержащих в своей структуре сульфидрильные группы) протекторов, но и при введении индолилалкиламинов и даже при создании газовой гипоксии.

Доказательством справедливости сульфидрильной гипотезы ее сторонники считали также возможность уменьшения устойчивости клетки к облучению при снижении содержания в ней эндогенных тиолов с помощью различных химических соединений.

В серии работ Л. Ревеса и М.М. Константиновой было показано, что объем реализации радиозащитного эффекта ряда протекторов и аноксии определяется содержанием ЗН-групп эндогенного глутатиона, причем не только во время, но и после облучения.

Уязвимым местом сульфидрильной гипотезы является незначительное (10—15%) повышение содержания эндогенных SH-групп, что несопоставимо с необходимостью введения значительно больших количеств экзогенных тиолов для достижения заметного радиозащитного эффекта.



ГИПОТЕЗА БИОХИМИЧЕСКОГО ШОКА

В 1964 г. З. Бак и П. Александер попытались выявить общность механизма защитного действия для широкого круга серосодержащих протекторов. Они обратили внимание на связь защитного эффекта тиолов с изменениями, происходящими под их действием в клетках. Оказалось, что различные морфологические и функциональные сдвиги коррелируют по времени и степени выраженности с защитным эффектом. К числу таких сдвигов относятся: ингибирование метаболических реакций, исчезновение крист в митохондриях и размытие матрикса, нарушение проницаемости плазматических мембран и другие нарушения. Комплекс этих изменений, получивших название *биохимического шока*, наблюдался только для тех 8Н-соединений и их концентраций, которые оказывают эффективную защиту. В дальнейшем было показано, что «биохимический шок» возникает не только при защите клеток 8Н-соединениями, но и при действии других радиозащитных агентов, что дало основание предположить, что его связь с модификацией повреждения клеток не случайна.

Е.Ф. Романцевым (1971) было показано, что радиопротекторы способны переводить различные биохимические системы в состояние повышенной радиорезистентности. К числу таких систем, являющихся, по его мнению, наиболее радиочувствительными, относятся синтез ДНК, ядерное фосфорилирование и окислительное фосфорилирование в митохондриях.



ЗАЩИТА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ И УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА РЕПАРАЦИИ

Биохимический шок, наблюдающийся при введении радиопротекторов, применении гипоксии и других агентов, — лишь частный случай общей неспецифической реакции клеток на действие любых повреждающих агентов. Суть такого механизма состоит в следующем.

- В клетке содержится много низкомолекулярных соединений, которые неравномерно распределены в различных отсеках эндоплазматического ретикулума и органоидах.
- Их компартиментализация поддерживается системой внутриклеточных мембран, противодействующих диффузионному выравниванию концентрации этих веществ в клетке. В норме диффузия уравнивается в каждой точке мембранным переносом против концентрационных градиентов.
- Модифицирующие агенты по-разному влияют на диффузию и активный транспорт, равновесие сдвигается, нарушается компартиментализация низкомолекулярных соединений, и они распространяются по всей клетке, нивелируя различия в своих локальных концентрациях.
- В результате ингибируются ферментативные процессы из-за уменьшения конформационной подвижности белковых молекул. Это проявляется в различных показателях неспецифической реакции — изменении скоростей ферментативных реакций, проницаемости, прокрашиваемости витальными красителями и др.

ЗАЩИТА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ И УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА РЕПАРАЦИИ

Связь этой неспецифической реакции с модификацией повреждения объясняется следующим образом. Радиационное поражение уникальных структур, вызывающее репродуктивную гибель клеток, возникает вначале как потенциальное, которое в дальнейшем либо реализуется, либо репарируется. Конечный исход определяется результатом конкуренции этих двух процессов, идущих одновременно. Если скорости их сопоставимы, то конечный эффект будет очень чувствителен ко всем воздействиям, по-разному влияющим на скорости этих процессов. При развитии неспецифической реакции замедляется скорость как реализации, так и репарации потенциальных повреждений, однако в разной степени, в зависимости от природы действующего агента и условий его применения. В случае большего торможения процессов реализации доля репарируемых повреждений увеличивается (защита). В противоположном случае повреждение усиливается.

Таким образом, ослабление и усиление радиационного повреждения клеток не просто сводятся к физико-химическим процессам, а связаны с метаболическими изменениями, зависящими, в

ЗАЩИТА И КИСЛОРОДНЫЙ ЭФФЕКТ

Универсальность **кислородного эффекта (КЭ)** делает понятным стремление многих исследователей так или иначе связать с ним механизм действия большинства протекторов, тем более что ФИД при защите эффективными протекторами и максимальная величина кислородного эффекта близки друг к другу.

Показано, что все протекторы из класса *индолилалкиламинов*, а также другие, обладающие радиозащитным эффектом, биологически активные соединения (адреналин, гистамин, морфин, героин, окись углерода, нитрит натрия, унитиол, димеркаптопропионовая кислота) вызывают определяемое методом полярографии. Для перечисленных аминов это свойство коррелирует **отчетливое снижение напряжения кислорода в тканях, в частности в селезенке, по времени соответствующее их максимальному защитному эффекту** с их сосудосуживающим действием; в основе гипоксии, вызываемой другими веществами, лежат иные механизмы:

- образование метгемоглобина (нитрит натрия, параэминопропиофенон) или карбоксигемоглобина (СО),
- ингибирование дыхательных ферментов (цианиды),
- угнетение дыхательного центра (морфин, героин) и т. д.

Таким образом, механизм защитного действия большого числа протекторов, включая все индолилалкиламины, в организме в той или иной степени связан с КИСЛОРОДНЫМ ЭФФЕКТОМ.



ЗАЩИТА И КИСЛОРОДНЫЙ ЭФФЕКТ

В отношении аминотиолов данные противоречивы. В большинстве они сводятся к тому, что повышение давления кислорода в среде, сопровождающееся увеличением его тканевого напряжения, измеряемого с помощью полярографии, снижает (но не устраняет) радиозащитный эффект тиолсодержащих радиопротекторов.

Полярографические исследования, однако, не дают оснований ни для категорического отрицания связи механизма защитного действия тиоловых соединений с КЭ, ни для абсолютизации зависимости от него индолилалкиламинов. Используемая в этих работах техника полярографического анализа отражает лишь суммарный кислородный баланс в ткани и не позволяет измерить напряжение кислорода непосредственно в клетках, а тем более получить сведения относительно оксигенотопографии внутри клеток, которая имеет решающее значение в модификации радиочувствительности.



ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ МОДИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Одновременное существование многих теоретических представлений о механизмах реализации радиозащитного эффекта свидетельствует, с одной стороны, о том, что они отражают лишь его отдельные стороны, а с другой — является следствием отсутствия единой теории биологического действия ионизирующих излучений.

В связи с этим на протяжении последних десятилетий XX в. неоднократно предпринимались попытки схематизации общего механизма противолучевой защиты, в том числе и обусловленной КЭ.

Согласно представлениям Л.Х. Эйдуса и Ю.Н. Корыстова (1984), в клеточных мишенях (М) возникают два вида потенциальных повреждений: чувствительные (Мо) и нечувствительные (Мн) к модифицирующему дей-

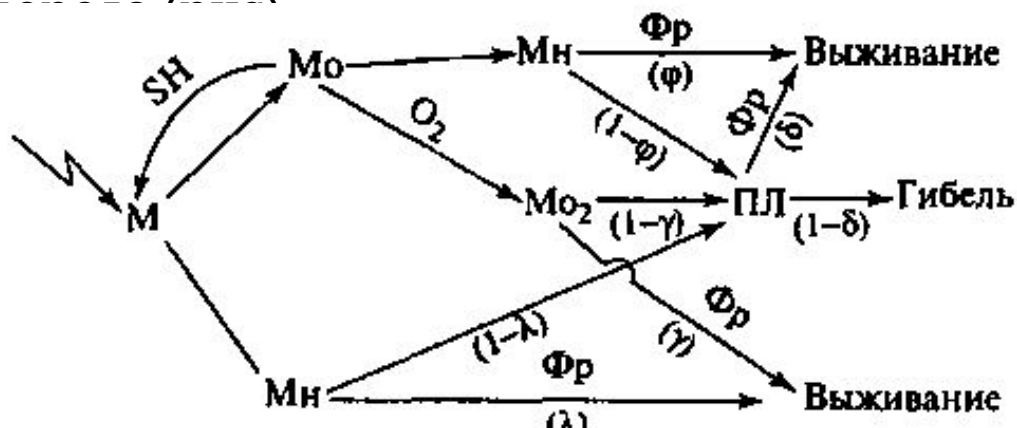


Схема общего механизма радиационного поражения клеток и его модификации



ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ МОДИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

За первые из них кислород конкурирует тиолами (SH-), находящимися около мишеней. Тиолы могут оказывать на M₀ двоякое действие:

- элиминировать повреждение, восстановив исходное состояние мишени (модификация с изменением количества повреждений),
- перевести в состояние M_n, из которого пораженная молекула может с вероятностью ϕ вернуться в исходное состояние под действием ферментов репарации (ФР), обеспечивая выживаемость клетки. С вероятностью $1-\phi$ повреждение может превратиться в потенциально летальное (ПЛ), которое, в свою очередь, с вероятностью δ также может репарироваться ферментативными системами, обеспечивая выживаемость клетки, или с вероятностью $1-\delta$, приводить клетку к гибели.

Под действием кислорода образуется промежуточный продукт M₀₂, который репарировается с вероятностью γ или превращается в потенциально летальное с вероятностью $1-\gamma$. Судьба ПЛ рассмотрена выше.

Нечувствительные к действию кислорода повреждения M_m могут подвергаться ферментативной репарации с вероятностью χ или

ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ МОДИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Наблюдаемая на опыте зависимость величины кислородного эффекта (ККУ, t в уравнении КЭ от генотипа микроорганизмов (например, меньшая величина ККУ у мутантов по сравнению с клетками дикого типа) обусловлена разной эффективностью репарации кислород чувствительных и нечувствительных повреждений. Дефектность клеток по репарации кислородзависимых повреждений, обозначенной здесь индексом y , увеличивает ККУ, в то время как уменьшение эффективности ферментативной репарации (X) проявляется в уменьшении величины КЭ. ККУ зависит лишь от эффективности процессов, репарирующих повреждения, которые возникают на физико-химическом этапе поражения ($M02$, и Mn), в то время как более поздние процессы репарации вторичных повреждений (ПЛ) на величине ККУ не сказываются.

Константа K в уравнении КЭ не зависит от ферментативных процессов, поскольку она отражает конкуренцию двух физико-химических процессов взаимодействия первичных кислород-чувствительных повреждений ($M0$) с кислородом и тиолами:

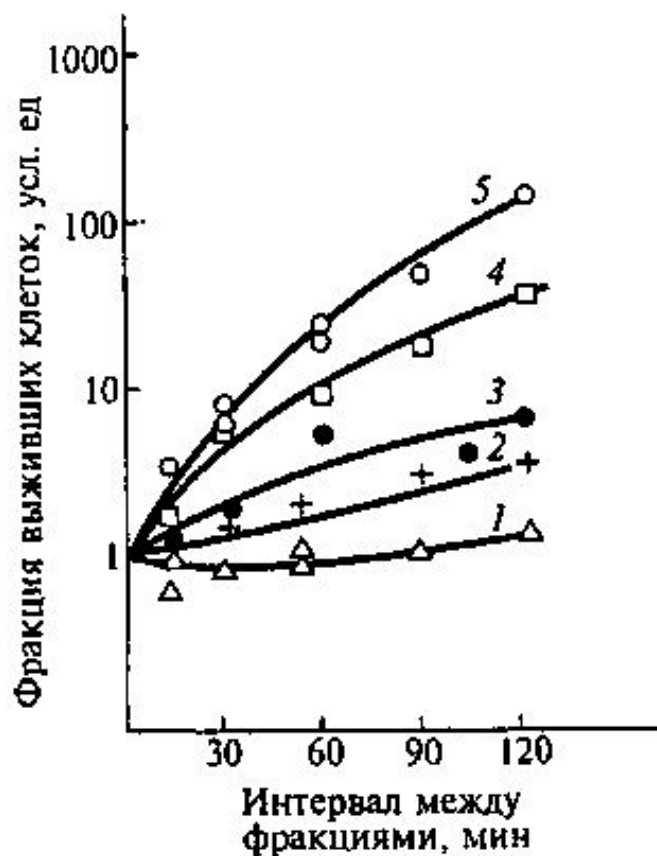
$$K = \frac{K_2}{K_1} [SH],$$

где K_1 и K_2 — константы скорости реакции этих веществ с повреждениями M_0 , а $[SH]$ — концентрация свободных тиолов, в основном глутатиона, вблизи клеточной мишени.



Рис. 19.5. Восстановление сублетальных повреждений в зависимости от концентрации кислорода (в частях на миллион — *part per million* — ppm) при пострadiационной инкубации (клетки водоросли *Chlamidomonas*, облученные в дозе 240 Гр в азоте + 150 Гр на воздухе) (по П. Брайанту, 1970):

1 — 4 — содержание кислорода в газовой смеси, продуваемой в перерыве между фракциями дозы; 1 — 10 ppm, 2 — 200 ppm, 3 — 500 ppm, 4 — 1000 ppm, 5 — воздух



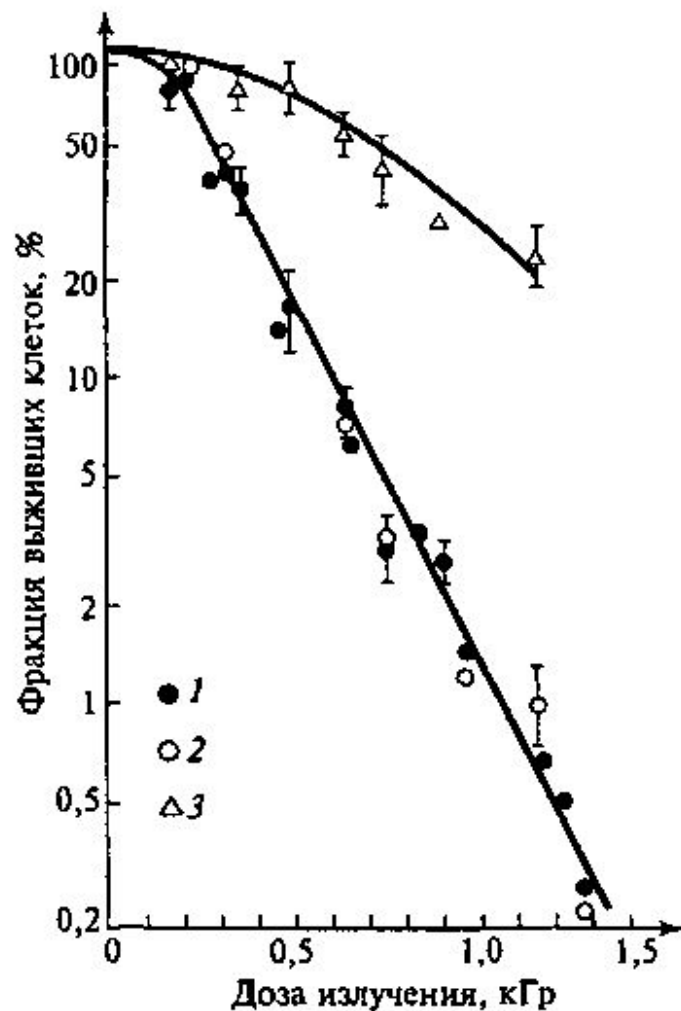


Рис. 19.6. Восстановление потенциальных леталей у дрожжей, облученных на воздухе, в зависимости от пострadiационных условий (по П. Субрахманюму, 1979):

1 — посев сразу после облучения, 2 — анаэробная инкубация, 3 — аэробная инкубация



ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ МОДИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Не менее важно участие кислорода и в пострадиационной репарации потенциальных повреждений, поскольку для их восстановления также необходим кислород. В частности, показано, что ни сублетали (рис. 19.5), ни потенциальные летали (рис. 19.6) в аноксии не репарируются.

В рассмотренной схеме кислород участвует в модификации радиочувствительности на первом физико-химическом этапе взаимодействия с первичными повреждениями клеточной мишени. При наличии кислорода в среде после облучения репарация идет одинаково, независимо от того, облучались клетки в азоте или кислороде.

Таким образом, если кислород во время облучения усиливает поражение, то после облучения он защищает, ибо необходим для ферментативной репарации.



ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА КАК СЛЕДСТВИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Анализ механизма противолучевой защиты может быть произведен и на уровне критических систем организма, резистентность которых повышается под влиянием любого радиозащитного агента. Так как в диапазоне доз до 10 Гр исход острого лучевого синдрома определяется системой кроветворения, понятны стремления исследователей оценить состояние именно этой системы при облучении организма в условиях защиты.

Наглядные доказательства взаимосвязи между повышением радиорезистентности организма и защитой кроветворения были получены С. П. Ярмоненко в экспериментах при тотальном облучении животных, которым на время облучения накладывали на задние конечности кровоостанавливающий жгут, создавая тем самым локальную аноксию в участке костного мозга.

При рентгеновском облучении мышей в абсолютно летальной дозе наложение жгута обусловило ко времени гибели 100% контрольных животных (12-е сут) выживание 75% опытных. К 30-м сут после облучения количество выживших животных снижалось, тем не менее и к этому сроку оно составляло в среднем 33%. Аналогичные данные были получены и в опытах на крысах и собаках.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Под фармакохимической противолучевой защитой понимают ослабление лучевого поражения организма применением различных агентов — **радиопротекторов**.

- **Эффективность защиты максимально выражена при однократном воздействии редко ионизирующими видами радиации; снижается с ростом ЛПЭ, а также при фракционированном и, особенно, при хроническом облучении.**

- Наиболее эффективные радиопротекторы среди двух классов соединений

- 1) **тиоловые (серосодержащие)**

- 2) **индолилалкиламины.**

Кроме того, реальным радиозащитным агентом являются обедненные кислородом газовые смеси.

- **Применение радиопротекторов эффективно только при введении их перед облучением, так как в процессе облучения в защищаемых клетках должно поддерживаться либо достаточное для реализации защитного эффекта содержание молекул протектора, либо необходимое для этого состояние метаболизма (гипоксии тканей).**

- Независимо от справедливости изложенных гипотез, стремящихся объяснить молекулярные механизмы биологической противолучевой защиты, **суть их сводится к ослаблению лучевого поражения клеток критических органов.**

- Иными словами, **применение протекторов, ослабляя все виды лучевого**



ЛИТЕРАТУРА

Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. Учебное пособие. М.: Высшая школа, 2004. – С. 370-412 с.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

