

**СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ
ОРГАНИЗМА ОТ ДЕЙСТВИЯ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ**

В.П. Баштан, В.Ф. Почерняева, Т.А. Жукова, Л.Н. Васько, Л.А. Лымарь

УДК 615.849
ББК – 53.6я73
С75

В.П. Баштан, В.Ф. Почерняева, Т.А. Жукова, Л.Н. Васько, Л.А. Лымарь
Средства защиты организма от действия ионизирующего излучения
Полтава, 2016. – 135с.

Утверждено к печати ЦМК в ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»
протокол № от

Авторы:

Баштан Владимир Петрович – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиологии с радиационной медициной ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Почерняева Виктория Федоровна – д.мед.н., профессор кафедры онкологии и радиологии с радиационной медициной ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Жукова Татьяна Александровна – ассистент кафедры онкологии и радиологии с радиационной медициной ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Васько Лариса Николаевна – ассистент кафедры онкологии и радиологии с радиационной медициной ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Лымарь Людмила Алексеевна – заведующая отделением лучевой терапии Полтавского областного клинического онкологического диспансера

Рецензенты:

Мечев Дмитрий Сергеевич – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой радиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Цебржинский Олег Игоревич – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологии и основ здоровья человека Национального педагогического университета им. В.Г. Короленко

В пособии рассмотрены вопросы защиты организма от острого и хронического ионизирующего облучения. Обсуждены проблемы, связанные с применением противолучевых химических средств, а также использование продуктов природного происхождения в качестве средств, повышающих радиоустойчивость организма как в неблагоприятных экологических условиях, так и при лучевой терапии. Особое внимание уделено современной концепции радиозащитного питания. Пособие разработано согласно программе по учебным дисциплинам «радиационная медицина» и «радиология» для студентов и врачей – интернов высших учебных заведений III – IV уровня аккредитации русским языком обучения. Может быть полезным при изучении курса «радиобиологии» студентами биологического факультета университетов.

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ:

Введение

1. Биологическое действие ионизирующего излучения на живой организм
2. Факторы, влияющие на радиационное повреждение
3. Сведения из истории радиопротекторов
4. Классификация радиозащитных средств
5. Основные методы оценки эффективности радиопротекторов
6. Механизм действия радиопротекторов
7. Серосодержащие радиопротекторы
8. Амины
9. Антибиотики
10. Биологическая роль меланиновых пигментов
11. Антиоксиданты
 - 10.1. Аскорбиновая кислота
 - 10.2. Биофлавоноиды (полифенолы, витамин Р)
 - 10.3. Ретинол (витамин А)
 - 10.4. Каротиноиды
 - 10.5. α – токоферол
 - 10.6. Селен
12. Фитоадаптагены
13. Применение радиозащитных средств при лучевой терапии
14. Выведение радионуклидов из организма.
15. Современная концепция радиозащитного питания.

Заключение

Приложение

Толкование терминов

Литература

Список условных сокращений

Гр – Грэй

ФУД – фактор уменьшения поглощенной дозы

АО – антиоксиданты

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ПАС – прооксидантно-антиоксидантная система

СРПО – свободнорадикальное перекисное окисление

АФК – активные формы кислорода

ПОЛ – перекисное окисление липидов

Бк – беккерель

Ки – кюри

ЛД – летальная доза

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите

ОСПУ – основные санитарные правила противорадиационной защиты

ПРФ – природный радиационный фон

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с 1945г. в связи с созданием атомных, а позднее и водородных бомб, с их интенсивными испытаниями, с развитием атомной энергетики, и расширением сфер использования источников ионизирующего излучения в биосферу нашей планеты стало поступать большое количество радионуклидов. Попадая, тем или иным способом, в верхние слои атмосферы, последние быстро распространились по всему земному шару, выпадая на поверхность суши, океанов и морей.

Следствием этого явилось повышение радиационного фона окружающей среды, который, следует отметить, на протяжении последних нескольких тысячелетий оставался относительно стабильным. Таким образом, в результате активной деятельности человека все живые организмы на планете стали подвергаться дополнительному воздействию радиационного излучения.

Вот почему перед человечеством неизбежно встает вопрос о проведении мероприятий по обеспечению радиационной безопасности. В связи с этим во всем мире ведутся активные поиски протекторов от воздействия как острого, так и хронического радиационного облучения, в том числе и средств ранней противолучевой терапии.

В Украине проблема биологического действия ионизирующей радиации, особенно в малых дозах, и защита от нее продолжает, по-прежнему, оставаться одной из фундаментальных проблем в комплексе медико-биологических наук. И в настоящее время эта проблема чрезвычайно актуальна в связи с катастрофой на Чернобыльской АЭС, которая признана самой значительной, по своему техногенному воздействию, катастрофой в мире. Следствием ее явилось загрязнение значительных территорий нескольких государств.

На сегодняшний день можно с полной уверенностью утверждать, что уже ни у кого не вызывает сомнений факт высокой значимости использования комплексной защиты, которая, в свою очередь, наряду с методами физической защиты, в частности - экранированием, предполагает применение радиопротекторов.

Все противолучевые средства принято разделять на два класса - радиопротекторы и средства лечения лучевых поражений.

Радиопротекторы - это препараты (главным образом синтетические), которые имеют наибольший эффект при введении их за определенное время перед облучением, присутствуют в радиочувствительных органах (нередко в максимально переносимых и субтоксических дозах) и переводят организм в состояние повышенной радиорезистентности. Средства лечения лучевых поражений применяются после облучения и формирования основных синдромов лучевого поражения. Они направлены на их преодоление за счет заместительной и стимулирующей терапии.

Одним из недавно появившихся направлений поиска противолучевых средств есть средства ранней патогенетической терапии. Это особый класс соединений, которые способны повлиять на формирующийся под воздействием ионизирующего излучения патологический процесс на ранних стадиях. Имеющиеся литературные данные позволяют рассматривать хроническое облучение как длительный радиационный стресс, подкрепляемый совокупностью экологических и психосоциальных стресс-агентов. В патогенезе этого стресса решающую роль играют: активация сво-

боднорадикального окисления, нарастающий антиоксидантный дефицит, нейроэндокринная и иммунная дисрегуляция. Эффективные средства коррекции этих изменений включают в себя следующие подклассы: антиоксиданты, антистрессовые препараты (адаптогены) и иммуномодуляторы.

В настоящее время разработка методов химической защиты проводится по следующим направлениям:

1. Индивидуальная профилактика с применением радиопротекторов, защищающих организм от внешнего облучения, вызывающего острое лучевое поражение.
2. Применение средств, повышающих радиорезистентность человека в клинике при лучевой терапии.
3. Использование пищевых добавок и препаратов, повышающих устойчивость биологических объектов при хроническом облучении в природных условиях.
4. Выведение радионуклидов из организма.

Существующие протекторы далеки от совершенства. Ориентиром в поиске новых химических средств защиты служит, так называемый, идеальный радиопротектор, который должен отвечать следующим требованиям:

- ❖ высокая эффективность при отсутствии токсичности;
- ❖ удобство лекарственной формы (пероральное или внутримышечное введение);
- ❖ дешевизна в изготовлении и устойчивость при хранении;
- ❖ длительность проявления защитного действия (которое должно начинаться с первых минут после приема и сохраняться в течение нескольких часов);
- ❖ возможность использования препарата при воздействии разных видов ионизирующих излучений.

В медицинской практике используют только немногие из радиопротекторных химических соединений, но даже и они неэффективны при высоких смертельных дозах облучения. Радиопротекторы как средства индивидуальной химической профилактики могут применяться в чрезвычайных ситуациях на предприятиях атомной промышленности при выполнении срочных ремонтных работ в условиях повышенной радиации или на загрязненной радионуклидами территории, при космических полетах, а также в клинике при лучевой терапии.

1. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Под биологическим действием ионизирующих излучений понимают их способность вызывать функциональные, анатомические и метаболические изменения на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях.

Биологическое действие ионизирующих излучений предопределено энергией, которую они отдают различным тканям и органам.

В основе биологического действия ионизирующих излучений лежат такие процессы как:

- ❖ поглощение энергии излучения биосубстратом;
- ❖ ионизация и возбуждение атомов и молекул со следующим радиолизом и образованием активных свободных радикалов, развитием первичных радиационно-химических реакций и повреждением крупномолекулярных со-

единений.

Первичное действие излучения может быть прямым и косвенным. При прямом действии излучения происходит возбуждение и ионизация молекул вещества тканей и органов.

Передача энергии ионизирующего излучения веществу происходит в очень короткий срок. Ионизация и возбуждение атомов и молекул облученной ткани - это первичные физические процессы, которыми обуславливается пусковой механизм патологических изменений.

Особенности биологического действия излучений таковы:

1. Биологический эффект зависит от поглощенной дозы излучения. Эта зависимость прямая – с нарастанием дозы усиливается эффект.
2. Эффект облучения связан с распределением дозы по времени, то есть со скоростью поглощения энергии. Распределение одной и той же суммарной дозы на отдельные фракции приводит к уменьшению степени лучевого поражения, поскольку процессы репарации (восстановления), которые начинаются сразу после облучения, способны хотя бы отчасти компенсировать возникшие нарушения.
3. Степень и форма лучевого поражения зависит от распределения энергии излучения в организме. Наибольший эффект ожидается при облучении всего организма – общее облучение. Меньшие изменения вызываются действием той же дозы, но на отдельные части организма – локальное облучение, при котором имеет значение, какая именно часть организма облучается. Самые неблагоприятные последствия наблюдаются при облучении живота. Менее опасно облучение конечностей.
4. Биологическое действие зависит от вида излучения. В зависимости от значения линейной передачи энергии (ЛПЭ – энергия, переданная заряженной частице на единицу длины ее пробега в веществе) все ионизирующие излучения делят на редко- и плотноионизирующие.

К редкоионизирующим излучениям относят все виды излучений (независимо от их физической природы), которые имеют ЛПЭ 10 кеВ/мкм, а к плотноионизирующим – те, у которых ЛПЭ превышает эту величину. ЛПЭ заряженных частиц увеличивается при снижении их скорости, потому в конце пробега отдача энергии любой заряженной частице максимальна. Это приводит к характерному распределению ионизации, которое описывается известной кривой Брэгга, с максимумом, или пиком Брэгга, в конце пути.

Упомянутую особенность взаимодействия тяжелых ядерных частиц используют при лечении опухолей, поскольку она позволяет сосредоточить значительную энергию на глубине пораженной ткани при минимальном ее рассеивании в здоровых тканях по ходу пучка. Установлено, что ЛПЭ пропорциональна квадрату заряда: α – частица, которая образуется при радиоактивном распаде и имеет заряд +2, предопределяет появление ионов в 4 раза чаще, чем другие частицы. В воздухе α – частицы, в зависимости от начальной энергии образуют 40 000 – 100 000 пар ионов. А β – частицы – 30 – 300. Длина пробега частицы растет при увеличении их энергии.

В отличие от заряженных частиц нейтроны не несут электрического заряда, что позволяет им без препятственно проникать в глубину атомов. Достигая ядер, они поглощаются или рассеиваются на них. При упругом рассеивании в ядрах углерода, азота, кислорода и других элементов, которые входят в состав тканей, нейтрон

теряет лишь 10 – 15% энергии, а при столкновении с почти одинаковыми по массе ядрами водорода – протонами – энергия нейтрона уменьшается в среднем вдвое, передаваясь протону отдачи. Вследствие упругого рассеивания нейтронов образуются очень ионизирующие протоны. Атомные ядра при поглощении нейтронов становятся неустойчивыми и, распадаясь, образуют протоны, α -частицы и фотоны ф-излучения, а также способные проводить ионизацию.

При таких ядерных реакциях могут образовываться радиоактивные изотопы элементов и возникает показанная радиоактивность, которая, в свою очередь, тоже предопределяет ионизацию. Ионизируют вещество и сами ядра отдачи, возникают при ядерных превращениях.

Следовательно и при нейтронном облучении конечный биологический эффект связан с ионизацией, осуществляемой опосредствовано вторичными частицами или фотонами. Таким образом, подавляющий вклад того или иного вида ядерного взаимодействия нейтронов зависит от их энергии и состава облучаемого вещества.

По величине энергии различают четыре вида нейтронов: быстрые ($E > 100$ кеВ), промежуточные ($E = 100 - 1$ кеВ), медленные ($E < 1$ кеВ) и тепловые (E около 0,025 кеВ).

Наибольшее практическое значение в радиобиологии имеют быстрые нейтроны. Все другие, образуясь по мере замедления, также вносят свой вклад в общий процесс поглощения энергии. Нейтроны зачисляются к плотноионизирующим излучениям, поскольку протоны отдачи, которые они образуют, очень ионизируют вещество. Протоны возникают на большой глубине из – за высокой проникающей способности нейтронов.

Следовательно, все виды ионизирующих излучений сами или опосредствовано предопределяют возбуждение или ионизацию атомов или молекул биосистем. Однако, при облучении объектов разными видами ионизирующей радиации в одинаковых дозах возникают количественно, а иногда и качественно различные биологические эффекты. Потому было введено понятие об относительной биологической эффективности (ОБЭ) ионизирующих излучений. Например, быстрые нейтроны дозой в 1Гр (100 рад) оказывают такое же биологическое влияние на человека, как и 10Гр (1 000 рад) в излучении.

1. Наличие скрытого периода действия реакции. Скрытым периодом называется промежуток времени, который охватывает период от момента облучения до появлению изменений, регистрирующихся клинически. Длительность скрытого периода обратно пропорциональна поглощенной дозе. Чем выше доза, тем короче скрытый период. Нужно помнить, что скрытый период есть условным, клиническим понятием, поскольку, на самом деле, реакция на облучение развивается непосредственно.

2. Свойство кумуляции – накопления. Если участок кожи облучить дозой в 1Гр, то никаких видимых изменений не будет. Если облучение повторять несколько суток кряду, то развивается эритема. Когда же облучение продолжать ежедневно, на протяжении 2 – 3 мес., то возникнет некроз. Это происходит потому, что в тканях постоянно накапливаются незначительные изменения предопределенные каждым облучением, что в конечном итоге приводит к большим повреждениям.

В формировании биологического эффекта особенную роль играет деятельность интегрирующих систем организма – нервной системы, эндокринного аппарата

и гуморальной системы, которая транспортирует по организму токсические продукты, образующиеся в результате облучения. Нервные рецепторы испытывают влияние токсичных продуктов, что приводит к нарушению процессов нервной регуляции, а возникновение самоускоряющихся цепных реакций в облученном организме определяет дальнейшее развитие этапов лучевого поражения с характерной периодичностью хода патологического процесса.

Из сказанного следует два важных положения:

1. Взаимодействие ионизирующего излучения с живым веществом происходит по законам физики и сопровождается возбуждением и ионизацией атомов и молекул с первичными радиохимическими процессами (реакциями). Но это лишь первичное действие радиации.
2. Ионизация атомов и молекул является только пусковым механизмом для вторичных процессов, которые затем развиваются в живом организме и происходят по биологическими законами. Потому эффективность биологического действия ионизирующих излучений оценивают с позиции тяжести этих вторичных повреждений.

Действие ионизирующих излучений на клетку и организмы теплокровных животных. Вследствие облучения в клетке можно регистрировать большое количество самых разнообразных реакций – задержку деления, притеснения синтеза ДНК, повреждения мембран и др. Степень выраженности этих реакций зависит от того, на какой стадии жизненного цикла клетки произошло облучение.

Около 30 лет назад было установлено, что синтез ДНК в клетке происходит в интерфазу, охватывая определенный промежуток времени. Это позволило распределить интерфазу на 3 периода – период синтеза ДНК. (S-период), период (ОИ) и пост-синтетический (С-2) периоды (О – в переводе с английского дар – интервал). Митоз (М) – четвертый период. Продолжительность жизненного, или митотического цикла – промежуток между двумя последовательными делениями клетки – состоит из отдельных стадий, длительность которых в разных тканях варьирует.

Некоторые лучевые реакции легкопереносимые клеткой, поскольку является следствием повреждения множественных структур, потеря которых очень быстро наверстывается. Такие переходные клеточные реакции называются физиологическими, или куммулятивными, эффектами облучения (например, многообразные нарушения метаболизма, ингибирования нуклеинового обмена или окислительного фосфорилирования, слипания хромосом и др.).

Как правило, подобные реакции проявляются в ближайшие сроки после облучения и со временем исчезают. Самая универсальная из них – временная задержка (притеснение) клеточного деления. Ее часто называют радиационным блокированием митозов. Деление клетки прекращается и возобновляется спустя некоторое время – разное у разных объектов, но такое, которое всегда увеличивается параллельно с дозой облучения. Для большинства культур клеток задержка деления отвечает приблизительно от 1 часа на 1Гр. Время задержки деления зависит и от стадии клеточного цикла, в котором находятся клетки в момент облучения. Он самый длительный в тех случаях, когда действие испытывают клетки в стадии синтеза ДНК или в пост-синтетическом периоде, и кратчайший – при облучении в митозе. Реакцию задержки деления следует отличать от полного угнетения митоза. Она наступает после

влияния больших доз. Клетка продолжает жить на протяжении некоторого времени, но полностью теряет способность к делению.

В 1906р. И. Бергонье и Л. Трибондо отметили, что радиочувствительность ткани прямо пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцировки клеток, которые ее составляют. Угнетение способности клетки к делению ионизирующим излучениям является важнейшим фактором. В связи с этим под клеточной гибелью, летальным эффектом или облучением, понимают утрату клеткой способности к пролиферации. Клетками, которые выжили, считают те, которые сохранили способность к неограниченному размножению, то есть к клонотворению. Таким образом, речь идет о репродуктивной гибели клетки. Эта форма лучевой инактивации клеток самая распространенная в природе.

Другая разновидность репродуктивной гибели потомков облученных клеток – образование так называемых гигантских клеток, которые возникают в результате слияния двух соседних, чаще «сестринских» клеток. Такие клетки способны до 2 – 3 делений, после чего они погибают. Главной причиной репродуктивной гибели клеток являются структурные превращения ДНК в виде так называемых хромосомных перестроек, или абераций хромосом. Основными видами абераций является фрагментация хромосом, формирование хромосомных мостов, дицентриков, кольцевых хромосом, появление внутренне- и межхромосомных обменов и тому подобное.

Некоторые абберации (например, мосты) механически препятствуют делению клетки. Обмен внутри хромосом и между ними, появление ацентрических фрагментов приводит к неравномерному делению хромосом и потери генетического материала, что и предопределяют гибель клетки из – за недостаточность метаболитов, синтез которых кодировался ДНК потерянной части хромосомы.

Оценка поражения может проводиться с помощью мета- и анафазного анализа. При метафазном анализе изучают специально приготовленные препараты метафазных клеток, на которых хорошо различается структура отдельных хромосом. Этот метод позволяет обнаружить все типы абераций, но он слишком трудоемкий. При анализе анафаз легко различить лишь «летальные» для клеток аберации – мосты и фрагменты. Этот метод позволяет оценить радиочувствительность. Аберации хромосом с образованием фрагментов называют конечными недостатками или делециями.

Другая форма радиационной инактивации клеток – интерфазная гибель – наступает до вступления клеток в митоз. При дозе облучения 10Гр гибель может наступить «под лучом» или сразу после облучения. При дозе облучения до 10Гр гибель наступает в первые часы после облучения и может быть зарегистрирована в виде разных дегенеративных изменений клетки – чаще пикноза или фрагментации хроматина. Для большинства соматических клеток взрослых животных и человека интерфазная гибель регистрируется лишь после облучения дозами, которые достигают десятков и сотен Грей. При меньших дозах наблюдается репродуктивная форма гибели, причиной которой являются структурные хромосомные повреждения.

Природа радиационной гибели клеток.

Чувствительность ядра клетки приблизительно на 6 порядков выше, чем протоплазмы. Известно, что у всех внутриядерных структур ответственной за жизне-

способность клетки является ДНК. Она принимает участие в формировании хромосом и перенесении генетической информации. Облучение предопределяет разнообразные превращения ДНК, образование щелочно-лабильных связей, потерю основы и изменение их состава, изменение последовательности расположения нуклеотидов, сшивание ДНК-ДНК и ДНК-белок, нарушение комплексов ДНК с другими молекулами.

Различают единичные разрывы, когда связь между отдельными атомными группировками нарушается в одной из нитей двухнитчатой молекулы ДНК, и двойные, когда разрыв происходит сразу в близких участках двух цепей, что приводит к распаду молекулы. При любом разрыве нарушается считывание информации с молекулы ДНК и пространственная структура хроматина. Единичные разрывы приводят к поломкам молекулы ДНК, поскольку разорванная нить крепко держится на месте водородными, гидрофобными и другими видами связей и противоположной нитью ДНК. Кроме того, структура достаточно хорошо восстанавливается системой репарации. Многие радиобиологи считают, что единичные разрывы сами собой (если они не переходят в двойные) не являются причиной гибели клеток.

При дозах облучения до 20Гр двойные разрывы являются следствием одновременного повреждения обеих нитей ДНК. При увеличении дозы излучения растет вероятность перехода единичных разрывов в двойные. При действии редкоизирующих излучений (у излучения, рентгеновского – быстрых электронов) 20 – 100 единичных разрывов предопределяют один двойной. Плотнoионизирующие излучения вызывают гораздо большее число двойных разрывов непосредственно после облучения, а также абберации хромосом.

Кроме образования разрывов, в облученной ДНК нарушается структура основ, прежде всего тимина, в результате чего увеличивается число генных мутаций. Наблюдается образование сшиваний между ДНК и белками нуклеопротеинового комплекса.

Чувствительный к излучению ДНК – мембранный комплекс – сложное структурное образование в участке соединения нитей ДНК с ядерной мембраной. Распад этого комплекса и деградацию ДНК можно обнаружить после облучения культуры клеток в дозе 2Гр.

Наконец, важным следствием облучения является изменение эпигеномной (не связанной с ядерным материалом) наследственности клетки, носителем которой является многообразные цитоплазматические органеллы. При этом снижается функциональная активность потомков облученных клеток. Возможно, именно это и является одной из причин отдаленных следствий облучения. Однако главной причиной репродуктивной гибели клеток при облучении является повреждение их генетического аппарата.

Пострадиационное восстановление (репарация) клеток

Много радиационных поражений восстанавливаются. Феномен пострадиационной репарации, предопределенный тем, что при облучении в клетках возникают и такие поражения, которые обычно предопределяют ее гибель, но при определенных условиях могут быть устранены системами ферментативной репарации. Такие повреждения называют потенциальными, их судьба может идти двумя путями – они

восстанавливаются (и тогда клетка выживает) или реализуются (и клетка погибает). По времени осуществления различают дорепликационную, пострепликационную и репликационную репарации.

Дорепликационная репарация (до этапа удвоения ДНК) может происходить путем воссоединения разрывов, а также с помощью удаления (эксцизии) поврежденных основ. В воссоединении единичных разрывов принимают участие несколько ферментов – лидаза, эндонуклеаза, экзонуклеаза, ДНК-лигаза, что и обеспечивает конечный акт репарации – лигазное восстановление.

Пострепликационная репарация – процесс, при котором клетка остается жизнеспособной, невзирая на наличие дефектов ДНК.

Репликационная репарация – восстановление ДНК в процессе ее репликации – осуществляется путем устранения в процессе репликации повреждений в зоне точки роста цепи или путем элонгации, проходя повреждение.

Поскольку пострадиационная репарация – процесс ферментативный, ее интенсивность, а, следовательно, и судьба облученной клетки зависят от общего уровня клеточного метаболизма. Клетки, которые выжили после одноразового облучения за счет репарации от потенциально летальных повреждений, приобретают ту же радиочувствительность, что и необлученные клетки. Наиболее радиочувствительными являются клетки во время митоза. При облучении в 5 стадии радиочувствительность значительно ниже, чем при митозе.

Свободнорадикальные механизмы действия ионизирующего излучения

Радиация (как естественный фон и следствие научно-технического прогресса в виде γ -излучения (длина волны $< 0,02$ нм) вызывает типичную свободнорадикальную патологию как воспаление и стресс, но гораздо более тяжелую. Прооксидантно-антиоксидантная система (ПАС) включает: генерацию активных форм кислорода (АФК: синглетный, супероксиданионрадикал, пероксид водорода, гидроксилрадикал), которые инициируют и продолжают (с O_2) неферментативное свободнорадикальное перекисное окисление биополимеров (СРПО, продукты которого первичные - органические перекиси с биохемилюминесценцией, диеновые конъюгаты, вторичные - 4-гидроксиенали, эпоксиды, малоновый диальдегид – МДА, конечные – шиффовы основания и пигмент старения липофусцин), которое лимитируется антиоксидантной защитой (АОЗ, которая имеет ферменты супероксиддисмутазу с Cu, Zn, Mn, Fe - СОД, глутатионредуктазу с ФАД, глутатионпероксидазу с Se, глутатионтрансферазу, церулоплазмин с Cu, каталазу и пероксидазы с железо-гемом, белок металлотионеин с 33% остатков цистеина, амфифильный гормон мелатонин – продукт незаменимого триптофана, трипептид глутатион, мочева кислота, витамины E, C, P, A, редуцирующиеся от НАДФН₂ или НАДН₂).

γ -Излучение имеет очень малую энергию квантов, но соизмеримую с энергией химической связи в отдельной молекуле, что вызывает ее разрывы (радикальные и ионные). Учитывая, что в организме около 80% воды, большое значение имеет ее радиолиз ($H_2O = H \cdot + \cdot OH$), дающий нестабильный, но очень активный гидроксилрадикал, взаимодействующий с биополимерами. Поэтому, споры бактерий, насекомые, имеющие мало воды в организме, могут переносить большие дозы облучения. Радиолиз липидов дает углеводородные радикалы, диеновые конъюгаты, гидропере-

киси, из которых образуются оксосоединения (в том числе МДА), МДА образует шиффовы основания и липофусцин.

Доза 10 Гр теоретически способствует образованию 250 мкМ перекисей липидов, 0,3 мкМ ТБК-активных продуктов, 0,03 мкМ шиффовых оснований. Аминокислоты дают перекисные, углеродные и тиольные радикалы, оксосоединения. Наибольшая радиочувствительность у серосодержащих и циклических аминокислот. Радиолит белков и их растворов дает подобные продукты гидроксирования, а также радикалы пептидной группировки и ее разрывы.

Радиолит углеводов дает дезоксисахара, разрывы кольца и МДА, образуемый с участием $\cdot\text{OH}$; у полисахаридов разрывается гликозидная связь. МДА может по аминокислотам сшивать нити белков, ДНК, РНК, гликозаминогликанов. Радиолиту подвергаются НАД, ФАД, хиноны, гем.

Радиолит нуклеопротеидов способствует сшивкам ДНК-белок, ДНК-ДНК. Радиолит водных растворов ДНК обнаруживает 22 гидрокси- или оксопроизводных тимина, 12 - цитозина, 5 - гуанина (в том числе и 8-оG – 8-оксогуанин), 3 - аденина, 4 - дезоксирибозы, в том числе и МДА; образуются димеры тимина, сшивающие две цепи ДНК, гидроперекиси тимина. Репарации нарушений пиримидиновых звеньев идут более активно, чем пуриновых. Супероксиданионрадикал или гидроксилрадикал дают одностранные разрывы ДНК по фосфоэфирной связи; совпадение двух одностранных разрывов при действии двух гидроксилрадикалов или перекиси водорода дают двустранные разрывы.

Одностранные разрывы ДНК приводят к апоптозу клеток (действие малых доз радиации индуцирует синтез белка p53 – промотора апоптоза), двустранные - к некрозу (действие больших доз индуцирует перекисидацию ДНК и мембран), способствуют транспозициям (внедрению в ДНК вирусного генома). Разрывы могут воссоединяться случайным образом. Радиационное дезаминирование цитозина дает урацил, а 5-метилцитозина - тимин, что меняет кодирование. Облучение разрывает водородные связи между Г и Ц, А и Т.

При действии малых доз радиации критическими структурами являются мембраны, а при больших – ДНК. У млекопитающихся ядерная мембрана участвует в контроле смен стадий клеточного цикла и обеспечивает передачу сигнала для инициации и терминации репликации ДНК, это локализация ионно-транспортных каналов, рецепторов, ферментов, электрического потенциала.

Подвергаются СРПО липиды, входящие в состав хроматина. γ -излучение вызывает образование в ДНК печени 8-оG, а в противоположной цепи ДНК комплементарный гуанину цитозин заменяется на аденин, комплементарный 8-оG, что является мутацией; это наиболее опасно для регуляторных или структурных генов; 8-оG является индикатором нестабильности генома и канцерогенеза. Ведущая роль в формировании хромосомных aberrаций принадлежит вторичным пострадиационным процессам; системы репарации ДНК исправляют многие из повреждений ДНК, но не двустранные разрывы.

Сопряженно с репарацией ДНК функционирует поли(АДФ-рибозил)трансфераза, субстратами которой являются гистоны и ферменты, ко-субстратами – НАД и АТФ. При больших радиационных повреждениях ДНК активность этого фермента приводит к исчерпанию ресурсов НАД (восстановленная форма

НАДН₂ дает водород для окислительного фосфорилирования) и АТФ, что ведет к гибели клетки от энергетического истощения (эффект Корзона). Эта система работает как репаразная, закрепляя концы разорванной хроматиновой нити путем сшивания белков через поли-АДФ-рибозильные мостики. При недостатке энергии (или гипоксии) активируется ксантинооксидаза, давая мочевую кислоту и АФК, что вызывает апоптоз. По-видимому, блокада систем биосинтеза белка вследствие радиопоражения снижает активность репарационных процессов.

Обычно гены, которые не должны экспрессироваться, метилированы по цитозину в 5-метилцитозин (5mC). Эти локусы с 5mC являются горячими точками (максимум точечных мутаций), причем под действием факторов происходит дезаминирование 5mC в тимин, что не определяется репарационными системами. Поэтому из исходной пары G-C возможны замены как T на C, так и G на A, в конечном счете замена пары G-C на T-A. Часто мутируют определенные последовательности (CTGG). Образующиеся от АФК (или цитохрома P-450) и метаболитов эпоксиды обладают прямым канцерогенным действием.

Обычно в ДНК азотистые основания представлены кето- и аминформами, что находится в равновесии с небольшими количествами енольной и иминоформами. УФ, рентгеновское, гамма-облучение увеличивает долю последних таутомерных форм А и С, в результате чего аденин спаривается с цитозином (А=С), что повышает частоту мутирования. Гамма-излучение может разорвать гетероциклы азотистых оснований и пентоз в нуклеиновых кислотах.

ДНК единственная биомолекула, которая не деградирует и исправляет свои повреждения (репарация).

1) Эксцизионная репарация включает: а) распознавание и удаление измененного участка от 5'-конца с помощью ДНК-эндонуклеазы и экзонуклеазы (ДНК-полимеразы 1); б) ДНК-полимераза 1 связывается с 3'-концом ДНК и комплементарно застраивает пустой участок цепи на матрице второй цепи; в) ДНК-лигаза сшивает встроенный участок с цепью.

2) Димеры из соседних тиминов разрушаются ДНК-фотолиазой, ДНК-алкилтрансфераза удаляет алкильные радикалы на основаниях.

3) При пострепликационной репарации достройка второй цепи прерывается в участке ошибки первой предыдущего типа, затем исправляется ошибка (с участием ДНК-фотолиазы или ДНК-алкилтрансферазы, чаще остается надолго для эксцизионной репарации), потом брешь второй цепи заполняется фрагментом из второй гомологичной цепи ДНК.

4) SOS-репарация происходит при аварийных ситуациях путем взаимодействия белков RecA и LexA, что усиленно индуцирует синтез различных систем репарации ДНК, в том числе с участием ДНК-гликолаз.

То, что именно именно механизмы неферментативного свободнорадикального перекисного окисления биополимеров являются ведущими, указывает «кислородный эффект» - резкое увеличение смертности экспериментальных животных с увеличением парциальной концентрации O₂ в среде при облучении одинаковыми дозами. Вообще кванты радиации имеют своими мишенями биомолекулы организма, но попадание в них есть процесс случайный, стохастический.

Лучевое поражение относят к специфическому виду стресса, имеет оно и чер-

ты воспаления. Пороговые дозы вызывающие стресс-синдром и сдвиг прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза составляют 0,5 Гр. Динамика первичных продуктов СРПО после облучения такая: сначала их концентрация увеличивается в крови, тканях печени, почек, мозга, селезенки, но не в тканях легких и сердца, норма восстанавливается через месяцы или годы. Динамика вторичных продуктов СРПО (МДА) после облучения такова: образуясь в тканях, они могут поступать в кровь и накапливаться в почках и селезенке, нормализация их содержания происходит через некоторое время. Накапливаются продукты СРПО в органах иммунной системы и кровообращения.

Состояние АОЗ изменяется следующим образом. СОД радиорезистентна, но при больших дозах облучения инактивируется перекисью водорода. Активность каталазы сначала повышается, а затем угнетается, что связано с индукцией синтеза протеазы, разрушающей каталазу. Большие дозы угнетают синтез церулоплазмينا, а малые повышают его активность. Активность глутатионпероксидазы сначала снижается, а затем под влиянием гидроперекисей повышается. Мощное или слабое, но длительное излучение способствует ингибированию глутатионтрансферазы, окислению сульфгидрильных групп (в том числе и глутатиона) и аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую, особенно у организмов ее не синтезирующих (человек).

Малые дозы радиации способствуют мобилизации токоферола в кровь, а хроническое облучение приводит к снижению уровня ретинола и токоферола. Е- и А-гиповитаминозы способствуют увеличению летальности после облучения и лабильности лизосом. Облучение ускоряет процесс полиплоидизации гепатоцитов. Торотраст (рентгеноконтрастное средство с радиоактивным торием, накапливающееся в печени) вызывает гепатомы. В экспериментах однократные дозы, большие чем 19,6 Гр или длительные облучения суммарной дозой 1 Гр, вызывали гепатоканцерогенез, который маскировался быстрым развитием опухолей других тканей. Злокачественную трансформацию тканей могут вызывать и АФК, генерируемые нейтрофилами. При действии канцерогенов обнаружена стимуляция дыхательного взрыва гранулоцитов и образования в гепатоцитах

8-оG. Усиление СРПО способствует канцерогенезу, как и радиация, действующая либо прямо на ДНК, либо опосредовано через активацию продукции АФК.

Активация кальциевой мессенджерной системы дает третичный посредник NO, который с супероксиданионрадикалом дает пероксинитрит ONOO⁻, последний с H⁺ дает NO₂ и .ОН (активный окислитель гидроксилрадикал). NO ингибирует рибонуклеотидредуктазу, НАДФН-оксидазу, СОД, глутатионпероксидазу, ферменты цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования, но активирует гуанилатциклазу, АДФ-рибозилтрансферазу, циклооксигеназу, активатор плазминогена. Пероксинитрит более токсичный – ингибирует амино- и тиогруппы белков, 1 и 2 комплексы митохондриального окисления.

Облучение способствует гиперкоагуляции, индуцируемой гиперпероксидацией липидов. Антиапоптозный онкобелок bcl-2 стимулирует АОЗ. Нарушения ДНК включают системы ее репарации, при нерепарируемых повреждениях наступает апоптоз. Некоторые мутантные клетки выживают, особенно при поражении иммунной системы, контролирующей чистоту генотипа всех клеток организма (каждая клетка выставляет на свои рецепторы главного комплекса гистосовместимости 2

класса фрагменты синтезированных белков из 9-11 аминокислот; лимфоциты контролируют правильность этих фрагментов и в случае изменения их действуют на рецепторы клетки FAS/APO-1 – CD95 фактором некроза опухолей – ФНО, который запускает в клетке апоптоз). Выживают и клетки с активированными системами адаптации, готовые к делению, но с усиленной генерацией АФК. Все это усиливает нестабильность генома и увеличивает возможность онкогенной трансформации.

Усиление СРПО опасно для пролиферирующих клеток тканей, прежде всего стволовых; поэтому одной из форм терапии злокачественных опухолей является их облучение. Непосредственно после облучения некрозом или апоптозом гибнет большое количество клеток, что и определяет лучевую болезнь. Однако, у некоторых типов клеток АФК резко усиливает темп деления клеток, возможно через мутации в генах белков NF- κ B, c-Jun, p21ras, p44MAPK (митогенактивирующая протеинкиназа), c-fos; сами АФК действуют как сигнальные молекулы в клетке, вызывая экспрессию jun-B, jun-D, c-fos, fos-B (большинство здесь – это немедленные гены предранней реакции, способствуют пролиферации или апоптозу). То есть, имеются специфические пути и гены (сенсоры), на которые действуют АФК.

Из облученных клеток происходит выделение биологически активных веществ (цитокинов, например, трансформирующего фактора ν 1 – TGF- β 1 – активатора НАДФН₂-оксидазы мембран фибробластов, генератора супероксида и пероксида, или интерлейкина 8 – IL-8 – с промитогенним действием), которые действуют на клетки, не поврежденные радиацией. Возникает «эффект свидетеля» - нестабильность генома незатронутых радиацией клеток, что вносит свой вклад в развитие отдаленных последствий действия радиации.

Радиационное облучение через механизмы стимуляции АФК, СРПО вызывает а) апоптоз (программированное самоубийство) клеток; б) некроз клеток; в) отстроченную гибель клеток; г) повреждения генома (незапрограммированные и ненужные мутации, транспозиции, комбинации, экспрессии генов) стволовых или генеративных клеток, что отражается на их клоне или потомстве.

Именно нарушение генотипа стволовых клеток тканей и определяет лучевую патологию в отдаленных периодах после облучения, примером этому является увеличение в сотни раз после Чернобыльской катастрофы 1986 г. частоты опухолей щитовидной железы, особенно у детей. Усиление АОЗ способствует клеточному делению, поэтому введение антиоксидантов показано перед и в период облучения, но не при неконтролируемом делении клеток. Печально, что генетические дефекты, вызванные радиацией в семенниках, могут проявиться и проявляются мутациями у потомства. Человек, сельскохозяйственные животные, фауна и флора всей планеты подвергаются в течение последних шестидесяти лет воздействию повышенных доз радиации, источником которой прежде всего является прогресс техносферы. Можно предположить, что естественный радиационный фон является одним из эволюционных факторов для биосферы, хотя человечеству его биологическая эволюция не нужна.

2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ

На конечный биологический эффект влияют различные факторы, которые в основном делятся на физические, химические и биологические

Среди *физических факторов* на первом месте стоит вид излучения, характеризующийся **относительной биологической эффективностью (ОБЭ)**. Различия биологического действия обусловлены линейным переносом энергии данного вида ионизирующего излучения, связанным с плотностью ионизации и определяющим способность излучения проникать в слои поглощающего его вещества. ОБЭ представляет величину отношения дозы стандартного излучения (изотоп ^{60}Co или рентгеновское излучение 220кВ) к дозе исследуемого излучения, дающей равный биологический эффект. Так как для сравнения можно выбрать множество биологических эффектов. Для испытываемого излучения существует несколько величин ОБЭ. Если показателем пострадиационного действия берется катарактогенный эффект, величина ОБЭ для нейтронов деления лежит в диапазоне 5 – 10 в зависимости от вида облученных животных, тогда как по важному критерию – развитию острой лучевой болезни – ОБЭ нейтронов деления равняется примерно 1.

Следующим существенным физическим фактором является **доза ионизирующего излучения**, которая в Международной системе единиц (СИ) выражается в Грях (Гр). 1 Гр = 100 рад, 1 рад = 0,975Р. От величины поглощенной дозы зависят развитие синдромов радиационного поражения и продолжительность жизни после облучения.

При анализе отношения между дозой, получаемой организмом млекопитающего, и определенным биологическим эффектом учитывается вероятность его возникновения. Если эффект появляется в ответ на облучение независимо от величины поглощенной дозы, он относится к разряду **стохастических**. За стохастические принимаются, например, наследственные эффекты излучения. В отличие от них нестохастические эффекты наблюдаются по достижении определенной пороговой дозы излучения. В качестве примера можно указать помутнение хрусталика, бесплодие и др.

В Рекомендациях Международной комиссии по радиационной защите (№26, 1977г.) стохастические и нестохастические эффекты определены следующим образом: *«Стохастическими называют те беспороговые эффекты, для которых вероятность их возникновения (а не столько их тяжесть) рассматривают как функцию дозы. Нестохастическими называют эффекты, при которых тяжесть поражения изменяется в зависимости от дозы и, следовательно, для появления которых может существовать порог».*

Химические радиозащитные вещества в зависимости от их эффективности снижают биологическое воздействие излучений в лучшем случае в 3 раза. Предотвратить возникновение стохастических эффектов они не могут. К существенным химическим факторам, модифицирующим действие ионизирующего излучения, относится концентрация кислорода в тканях организма у млекопитающих. Его наличие в тканях, особенно во время гамма- или рентгеновского облучения, усиливает биологическое воздействие радиации. Механизм кислородного эффекта объясняется усилением главным образом непрямого действия излучения. Присутствие же кислорода в облученной ткани по окончании экспозиции дает противоположный эффект.

Для характеристики облучения, наряду с величиной общей дозы, важна продолжительность экспозиции. Доза ионизирующей радиации независимо от времени ее действия вызывает в облученном организме одно и то же число ионизации. Различие, однако, состоит в объеме репарации радиационного поражения. Следовательно, при облучении меньшей мощности наблюдается меньшее биологическое поражение. Мощность поглощенной дозы выражается в Гр/мин, мГр/ч и т. д.).

Изменение радиочувствительности тканей организма имеет большое практическое значение.

По снижению радиочувствительности тканей выделяются классы: 1 – стволовые интермитотические клетки (клетки крипт кишечника, предшественники клеток крови костного мозга, сперматозоидов и яйцеклеток гонад, лимфоциты); 2 – быстро делящиеся дифференцирующие клетки (сперматогонии, овогонии, промежуточные клетки миело- и эритропоэза); 3 – мультипотентные нерегулярно делящиеся соединительно-тканые клетки (эндотелиоциты, фибробласты, мезотелий); 4 – покоящиеся постмитотические клетки (клетки печени, почек, легких, поджелудочной, потовых, слюнных и эндокринных желез); 5 – высоко резистентные (нервные и мышечные клетки, эритроциты, сперматозоиды). Летальные дозы γ -облучения для человека составляют 10-100 Гр, острую лучевую болезнь вызывают дозы 1-10 Гр, дозы 0,25-1 Гр вызывают изменения в системе крови и вегетативные нарушения, дозы $<0,25$ Гр не дают заметных изменений; дозы естественного радиационного фона ($<0,000015$ Гр) могут действовать на отдельные клетки, вызывая мутации и непрогнозируемые последствия, в том числе мутации для эволюционного процесса.

Данная книга посвящена радиопротекторам, а также веществам, снижающим радиочувствительность организма, однако это не означает, что мы недооцениваем исследования радиосенсибилизаторов; их изучение ведется, прежде всего, в интересах радиотерапии.

3. СВЕДЕНИЯ ИЗ ИСТОРИИ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

История исследования радиопротекторов насчитывает около 50 лет. Данный класс веществ был открыт в связи с интенсивным развитием радиобиологических исследований во всем мире после использования США атомного оружия против Японии для бомбардировки городов Хиросима и Нагасаки. На первых этапах изучения радиопротекторов была найдена большая группа серосодержащих соединений, обладающих большим радиозащитным эффектом. Период с конца 50-х до середины 70-х г. охарактеризовался широким поиском радиопротекторов среди серо- и азотсодержащих препаратов. В настоящее время радиопротекторы найдены среди широкого круга соединений (это и биологически активные природные лекарственные препараты). Именно поэтому традиционно сложившийся термин “химическая защита” не совсем годен для определения данной группы веществ.

Первые предположения о механизме радиационного действия сделал Г. Баррон, основываясь на господствующей тогда теории о непрямом действии ионизирующей радиации: первоначальное образование химически высокоактивных агентов, которые способны непосредственно передавать энергию ионизирующих частиц молекулам биосубстрата и тем самым повреждать их. Он исходил из того, что при

облучении радикальные частицы нарушают в первую очередь структуру сульфгидридных ферментов, что, по его мнению, и является причиной развития всех постлучевых изменений.

Затем в лаборатории Н. Patt было доказано, что аминокислота цистеин, введенная перед облучением, защищает животных от действия летальных доз рентгеновского излучения. Работы Н. Patt были признаны во всем мире, а их результаты привлекли широкое внимание к радиозащитному эффекту, что привело к быстрому накоплению новых материалов в радиационной фармакологии.

Однако, по мере накопления новых экспериментальных данных стали появляться факты, которые не укладывались в рамки “сульфгидридной” гипотезы Баррона. Противоречащими фактами явились отсутствие данных о снижении активности тиоловых ферментов, а также безуспешными оказались попытки обнаружить угнетение анаэробного гликолиза сразу же или после облучения смертельными дозами. Так как многие ферменты этих процессов содержат тиоловые группы в активных центрах, то эти данные можно считать опровергающими теорию Баррона. Работы Баррона сыграли важную роль в становлении и развитии химической защиты, несмотря на недостаточность его теории.

Следующим этапом развития явилось открытие радиозащитных свойств тиомочевины. И хотя ее эффект невелик, это открытие заслуживает внимания, т.к. заставило ученых предположить возможное участие аминокислот в противолучевом эффекте радиопротекторов. Результаты не заставили себя ждать: бельгийским ученым Баком было синтезировано соединение β -меркаптоэтиламин, содержащее в своем составе декарбоксилированную аминокислотную группу цистеина. Это событие можно считать великим открытием в химии радиопротекторов. β -меркаптоэтиламин оказывал высокую защиту при эффективных концентрациях в 5-6 раз меньших, чем у цистеина. В то время взгляды на механизм радиопротективного действия заключались в концепции о конкуренции за свободные радикалы между защитными соединениями и чувствительными к облучению биосубстратами. Т.е. протектор - вещество, которое вступает во взаимодействие с активными молекулами среды и биосубстрата раньше, чем они прореагируют между собой.

Программы поиска радиопротекторов, исследования их фармакокинетики приобрели наибольший размах в США. В 1955 г. американскими радиобиологами был открыт S, β -аминэтилизотиуроний. Однако, как и все серосодержащие препараты, он обладал высокой токсичностью, хотя нельзя не указать его неплохое защитное действие. Основной задачей, поставленной перед учеными, было изыскание радиопротектора, обладающего большой эффективностью, и в то же время нетоксичного и удобного в применении.

К 1959 г. было предложено около 1500 соединений, большинство из которых было синтезировано радиобиологической лабораторией в Чикаго. Было показано, что самыми лучшими препаратами, хотя бы частично удовлетворяющими требованиям к радиопротекторам, стали меркаптоэтиламин и меркаптоэтиламинидин. И именно эти соединения стали базой для синтеза еще 850 препаратов, половина из которых обладало достаточно выраженными защитными свойствами. Очень широко также изучалось комбинированное воздействие радиопротекторов.

Особенно часто комбинировали радиопротекторы с различным механизмом действия, например, меркаптосоединения с метгемоглобинообразователями. Одновременно ученые пытались найти пути пролонгирования защиты; один из таких методов - введение в состав радиопротектора липофильных группировок до сих пор остается актуальным в решении проблемы увеличения временной защиты.

К 1969 г. по программе изыскания противолучевых средств, в США, было предложено более 4 000 соединений. Однако, для клинических испытаний были взяты только WR 638 (аминоэтилтиофосфорная кислота) и WR 2721 (аминопропиламиноэтилтиофосфорная кислота). Испытания на добровольцах этих двух препаратов прошли очень успешно. Но вскоре оказалось, что даже этот «выдающийся радиопротектор» не отвечает многим требованиям использования фармакологических препаратов.

В нашей стране ученые вели поиск радиопротекторов таким образом, что исследования давали возможность полученные соединения изучать с точки зрения моделирования радиационного эффекта от химической структуры вещества. Этот метод поиска сильно отличался от американского пути, по которому велся широкий скрининг препаратов. Следует отметить, что советский подход в большей степени, чем американский способствовал установлению ряда важных закономерностей и внес определенный вклад в теорию химической защиты от ионизирующих излучений.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ РАДИОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время радиопротекторы найдены среди широкого круга различных по происхождению веществ, поэтому классификация их по фармакологическому действию сильно затруднена. В связи с этим в радиобиологии утвердилось деление защитных средств, в зависимости от длительности их действия и сроков развития радиозащитного эффекта.

Итак, все радиопротекторы разделены на две основные группы: кратковременного и пролонгированного действия.

К **кратковременным радиопротекторам** относятся препараты, защитное действие которых проявляется на протяжении 0,5 – 4 часа после введения. Они наиболее эффективны при облучении организма максимально переносимыми дозами. В качестве средств индивидуальной защиты эти препараты могут быть использованы при защите от поражения ядерным оружием, перед радиотерапевтическим облучением в медицине, в космонавтике при долговременных полетах для защиты от солнечных вспышек. К средствам длительной защиты относят препараты, обладающие радиозащитой от одних суток до нескольких недель. При импульсном воздействии ионизирующего излучения они обычно проявляют меньший эффект чем средства кратковременной защиты. Практическое применение этих протекторов возможно у профессионалов, работающих с ионизирующим излучением, у космонавтов при длительных полетах, а также при долговременной радиотерапии.

Таким образом, для каждого конкретного случая может быть подобран соответствующий класс радиопротекторов. Но вместе с этим существуют определенные правила, к которым он должен быть максимально приближен:

1. Препарат должен обладать достаточной эффективностью и не вызывать побочных реакций.
2. Должен действовать быстро (в пределах первых 30 мин) и сравнительно продолжительно (не менее 2-х часов).
3. Должен быть нетоксичным с терапевтическим коэффициентом не менее 3.
4. Не должен оказывать отрицательного кратковременного влияния на трудоспособность человека или ослаблять приобретенные навыки.
5. Иметь удобную лекарственную форму.
6. Не должен снижать резистентность организма к другим неблагоприятным факторам среды.
7. Не должен оказывать вредного воздействия при повторном введении или обладать коммулятивными свойствами.
8. Препарат должен быть устойчив при хранении, сохраняя свои защитные и фармакологические свойства не менее 3-х лет.

В радиотерапии к радиопротекторам предъявляются менее строгие требования. Но они усложняются важным условием, а именно: необходимостью дифференцированного защитного действия. Следует обеспечить высокий уровень защиты здоровых тканей и минимальный - тканей опухоли. Такое разграничение позволяет усилить действие местно примененной терапевтической дозы облучения на опухолевый очаг без серьезного повреждения окружающих его здоровых тканей.

Препараты кратковременного действия в зависимости от структуры и механизма защитного эффекта подразделяются на следующие группы:

1. Серосодержащие соединения (β -меркаптоэтиламин (МЭА), цистамин, L-цистеин, гаммафос, цистофос и др.).
2. Биологически активные амины (серотонин, 5-метокситриптамиин, адреналин).
3. Препараты, нарушающие в организме транспорт кислорода (метгемоглобинообразователи) или его утилизацию клетками (цианиды, нитриты).
4. Производные имидазола.
5. Арилалкиламины.
6. Индолилалкиламины.
7. Другие радиопротекторы.

Серосодержащие радиопротекторы на современном этапе развития науки признаны самыми эффективными. Большинство соединений этой группы являются производными одного из первых изученных противолучевых препаратов - β -меркаптоэтиламина. Противолучевая активность серосодержащих радиопротекторов связывается с наличием свободной или легко освобождающейся SH-группы. К более благоприятным фармакологическим препаратам относятся производные тиофосфорной кислоты - тиофосфаты. У них SH-группа «прикрыта» остатком фосфорной кислоты, что определяет их малый гипотензивный эффект и меньшую токсичность.

Индолилалкиламины (серотонин, триптамин, 5-метокситриптамин) уступают серосодержащим радиопротекторам только при облучении нейтронами и оказывают защитное действие на меньших промежутках времени. К явным преимуществам аминов относят быстрое развитие защитного эффекта и большую эффективность в малых дозах. Следует отметить, что изучение производных индолилалкиламинов проводилось главным образом советскими учеными. Цианиды способны блокиро-

вать активность железосодержащих дыхательных ферментов, таких как цитохромоксидаза, которая обеспечивает перенос электронов от цитохрома к кислороду.

Радиопротекторы *продолженного действия*. Недостатки существующих в настоящее время химических радиопротекторов (главным образом побочные токсические эффекты и ограниченная продолжительность действия) послужили основанием для исследования радиозащитных свойств малотоксичных веществ биологического происхождения. В этом направлении ведется поиск средств, которые бы повышали общую устойчивость организма и сопротивляемость инфекциям, а также стимулировали активность кроветворной системы. В настоящее время к обнаруженным веществам с такими свойствами относятся, например, металлокомплексы порфиринов.

Изучено огромное количество веществ природного происхождения в качестве возможных противолучевых средств. Наиболее часто исследовались различные вытяжки из растений, микроорганизмов и другие биологические объекты без выделения активных веществ, а порой и без контроля за чистотой препаратов. Для радиопрофилактики применялись сильнодействующие биологически активные вещества в малых концентрациях: яд змеи, пчелиный яд, бактериальные эндотоксины, гормоны эстрогены.

Выраженным, статистически достоверным радиопрофилактическим действием как при кратковременном, так и при продленном облучении (с малой мощностью дозы – 0,1Гр/мин) обладает мелиттин (полипептид из пчелиного яда, состоящий из 26 аминокислотных остатков, М-2840). Бактериальный эндотоксин, выделенный из *Salmonella typhi*, смягчал пострadiационное поражение и в том случае, если вводился через 30 мин после окончания облучения.

Защитное действие было обнаружено у полисахарида зимозана, выделенного из дрожжевых клеток, у полисахаридов, выделенных из бактерий *Salmonella paratyphi* и *Proteus vulgaris*. Наибольший статистически значимый эффект отмечен у эстрадиола по сравнению с метилтестостероном, диэтилстильбэктролом, дипропионатэстрадиолом.

В качестве противолучевых средств и препаратов, применяемых в комбинациях с эффективными радиопротекторами, часто используются продукты метаболизма: нуклеиновые кислоты, витамины, коферменты, углеводы, липоиды, флавоноиды, аминокислоты, промежуточные продукты обмена.

Неспецифическое радиозащитное действие оказывает внутривентральное введение 1,5 мл кипяченого коровьего молока за 1-2 сут. до тотального рентгеновского облучения. В других работах было выявлено радиопротективное действие парентерального введения цельной цитратной крови, солкосерила, бензолного экстракта клеток крови человека. Применение сывороточных глобулинов с нормальными аутоантителами перед облучением (или в лечебном варианте после него) повышало выживаемость мышей, морских свинок, крыс, кроликов, подвергнутых летальному γ -облучению в дозах ЛД_{80-100/30}.

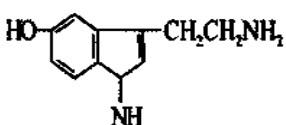
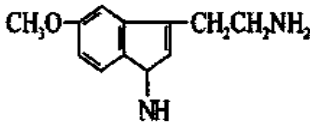
К числу противолучевых препаратов продленного действия относятся также природные адаптогены. В отличие от радиопротекторов они обладают неспецифическим действием, повышая общую сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам. Адаптогены проявляют радиозащитную способность,

если их вводить многократно за много дней до облучения в дозах, ниже летальных. Они эффективны при остром, но при пролонгированном или фракционированном облучениях дают наибольший эффект.

Омечаются также отсутствие побочных эффектов при использовании радиозащитных доз адаптогенов. Наиболее эффективными препаратами этой группы являются экстракты женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника, эхинацеи. Явное снижение чувствительности лабораторных животных обнаружено при введении перорально сухого экстракта гречихи, а также при блокаде ретикулоэндотелиальной системы с помощью частиц угля, полистерола, латекса или гликогена. Однако в целом механизм радиозащитного действия адаптогенов на организм пока не выяснен.

Было замечено также, что на радиорезистентность лабораторных животных благотворное влияние оказывает рациональное питание, что открывает перспективы эффективной длительной защиты организма от летального воздействия ионизирующего излучения.

Таблица 1. Некоторые эффективные радиопротекторы

Препарат	Химическая формула	Эффективные дозы* (внутрибрюшинно, мг/кг)
Меркаптоалкиламины		
β-Меркаптоэтиламин (цистеамин, меркамин, МЭА)	$\text{SH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	120–150
Дисульфид β-меркаптоэтиламина (цистамин)	$\begin{array}{c} \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$	150–180
β-Аминоэтиллизотиуроний (АЭТ)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$	200–250
2,3-Аминопропил, аминоэтилглюкофосфат (гаммафос, WR 2721)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{O} \\ \text{ONa} \end{array}$	300–400
Индолилалкиламины		
5-Окситриптамин (серотонин, 5-ОТ)		10–60
5-Метокситриптамин (мексамин, 5-МОТ)		10–60

*Опыты проводили на лабораторных мышах и крысах.

3. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ 4. РАДИОПРОТЕКТОРОВ

Более 20 лет в радиобиологии существует термин “идеальный радиопротектор”, но его содержание постоянно обновлялось и обогащалось. Считается, что основные критерии применимости радиопротекторов должны соответствовать их целевому назначению с учетом того, как они могут использоваться:

1. как средства индивидуальной химической защиты от внешнего воздействия ионизирующего излучения при сравнительно кратковременном облучении в дозах с большой мощностью (например, при ядерных взрывах, солнечных вспышках);
2. для защиты от радиации, при длительном облучении, в дозах с малой мощностью (например, при прохождении радиоактивного облака, при длительных космических полетах);
3. в качестве средств, повышающих устойчивость организма к радиации при рентгено- и радиотерапии.

Существуют различные способы оценки радиозащитной способности противолучевых средств. При этом можно использовать такие критерии как влияние радиации на продолжительность жизни и выживаемость.

Выживаемость животных - наиболее простой способ определения защитной способности препарата. Обычно о защитной способности судят по разности между выживаемостью в течение месяцев после облучения в опыте и в контроле (в процентах), либо по отношению этих показателей (индекс эффекта). Наиболее четкие результаты наблюдаются, как правило, при дозе, равной или превышающей величину ЛД₁₀₀. В этом случае, когда доза излучения ниже, и в контроле погибают не все животные, а протектор характеризуется 100%-ой эффективностью, разность между опытом и контролем уменьшается и, следовательно, данные о защитной способности протектора будут занижены.

Интегральным показателем противолучевой эффективности радиопротекторов служит величина так называемого фактора уменьшения поглощенной дозы — ФУД, или фактора изменения дозы — ФИД, которые показывают, во сколько раз увеличивается (изменяется) значение равноэффективных доз облучения при применении препаратов. В качестве равноэффективных доз обычно сравнивают полулетальные дозы облучения (обозначаются как ЛД₅₀), то есть дозы, вызывающие гибель 50% облученных животных, и поэтому ФУД рассчитывают по формуле:

$$\text{ФУД} = \frac{\text{ЛД}_{50(\text{с радиопротектором})}}{\text{ЛД}_{50(\text{без радиопротектора})}}$$

ФУД у наиболее эффективных радиопротекторов достигает величины 1.8-2,0. Преодолению этого порога путем увеличения дозы вводимых препаратов препятствует их высокая токсичность. Токсичность радио протекторов является основным фактором, ограничивающим их широкое практическое использование.

Некоторого увеличения значения ФУД, достигают, применяя смеси из двух или нескольких радиопротекторов с разными механизмами защитного действия.

Полулетальная доза (ЛД₅₀₍₃₀₎) в этом случае равна 4Гр, то есть гибель 50% облученных животных (в течение 30 суток после облучения) происходит при облучении в дозе 4Гр. Кривая 2 иллюстрирует выживаемость облученных животных, которым за 15 мин до облучения был введен МЭА. Полулетальная доза для этой группы достигла 6Гр, то есть профилактическое введение препарата оказывает выраженное противолучевое действие (ФУД = 6/4 = 1,5). Кривая 3 относится к животным, которым МЭА был введен сразу после облучения.

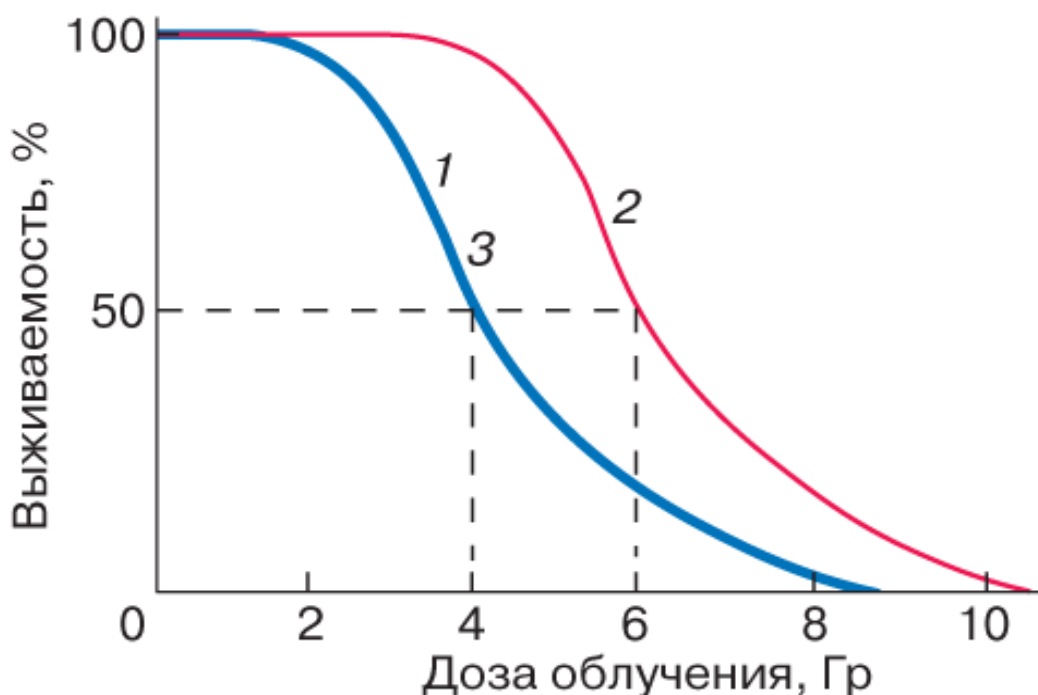


Рис. 1. Зависимость выживаемости лабораторных белых мышей от дозы рентгеновского излучения при отсутствии введения (1) и при введении МЭА до (2) или после (3) облучения

Величина полуметальной дозы здесь, как и в контрольной группе, составила 4Гр, то есть в случае введения после облучения препарат МЭА не повлиял на выживаемость животных ($ФУД = 4/4 = 1$). Неэффективность применения препарата после облучения (в качестве лечебного или терапевтического средства) характерна для значительного большинства радиопротекторов.

Одним из качественных показателей эффективности радиопротекторов является протекторный индекс (I). Достоинство такого способа оценки противолучевой активности заключается в учете, наряду со степенью защиты, терапевтической широты их действия. Протекторный индекс выражается следующей формулой:

$$I = \frac{ЛД_{50}}{ЭД} \left(1 + \frac{a}{100} \right)$$

где $ЛД_{50}$ - доза вещества, вызывающая гибель 50% животных, ЭД - доза вещества, приводящая к эффекту защиты, а - процент животных, выживших при использовании эффективной дозы, при 100%-ой гибели животных, облученных без защиты протектором;

Существующая шкала эффективности радиопротекторов позволяет дифференцированно оценивать эффективность последних.

Шкала эффективности радиопротекторов

Таблица 1

0 - 1	2 - 5	6 - 10	11 - 14	>15
Неэффективен	Малоэффективен	умеренно эффективен	эффективен	высоко эффективен

Для учета токсических эффектов радиопротекторов используется коэффициент, отражающий вероятность защиты организма от радиационной гибели:

$$\beta = \beta(D_0, D_a) = \frac{(СПЖ)(D_0, D_a) - (СПЖ)(D_0, 0)}{(СПЖ)(0; 0) - (СПЖ)(D_0, 0)}$$

где СПЖ(0,0) - средняя продолжительность жизни животных в биологическом контроле;

СПЖ (D₀,0) - то же для животных, облученных в дозе D₀ (контроль);

СПЖ (D₀,D_a) - то же для животных, облученных в дозе D₀ при использовании средства "а" защиты в дозе D_a (опыт).

Этот показатель используют в том случае, когда хотят определить какая часть особей, подвергнувшихся действию летальной дозы радиации, может быть защищена от гибели.

В том случае, когда исследования ведутся не на живых объектах, а на культурах клеток, при цитогенетическом анализе используют коэффициент защиты А, который отражает вероятность эффекта защиты и выражается отношением разности между показателями поражаемости без защиты (а) и с применением защиты (b) к величине поражаемости без защиты:

$$A = \frac{a - d}{a}$$

6. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

Первую гипотезу, способную объяснить противолучевой защитный эффект, выдвинули радиобиологи З. М. Бак и П. Александер (1955). По их предположению, радиопротекторы защищают потому, что они перехватывают и обезвреживают, инактивируют свободные радикалы, прежде всего радикалы воды, которые возникают в результате взаимодействия радиации с веществом и начинают ту цепь последовательных физико-химических, биохимических и патофизиологических изменений, которая, в конечном счете, приводит к лучевому поражению организма. Окисляясь, сами, тиоловые радиопротекторы обезвреживают активные радикалы и тем самым смягчают лучевое поражение.

Подобный механизм радиозащитного эффекта вполне возможен, но за его счет нельзя отнести весь объем защиты и действие всех радиопротекторов. Есть и серьезные возражения: содержание протекторов в тканях обычно гораздо ниже, чем требуется для реализации такого механизма защиты.

Развитием физико – химических представлений о механизмах противолучевой защиты явилась гипотеза норвежских исследователей Эльдьярна и Пиля, которые доказали, что введенные извне тиоловые радиопротекторы могут образовывать с тиоловыми группами белков смешанные дисульфиды. Благодаря этому тиоловые группы белков оказываются защищенными от поражения радикалами.

Гипотеза норвежских ученых не раскрывает механизма защиты генетического аппарата клетки. Выраженность защиты не всегда соответствует количеству образующихся смешанных дисульфидов. И эта гипотеза, таким образом, не в состоянии объяснить все факты.

Значительный шаг вперед в понимании физико-химических механизмов защиты сделала донорно-акцепторная гипотеза, обоснованная советским радиобиологом

Н.А. Изможеровым. Основным физическим эффектом при взаимодействии излучения с веществом является, как известно, ионизация, то есть выбивание электрона, приводящее, в конечном счете к инактивации биологических макромолекул. Очевидно, компенсация утраченного молекулой электрона может рассматриваться как элементарный акт ее восстановления. Выдвинуто такое предположение: радиопротекторы обладают такими особенностями электронной структуры, что легко отдают электрон, выступая в роли его донора. Восполняя электронные вакансии в процессе донорно-акцепторного взаимодействия, протекторы тем самым ослабляют лучевое поражение. Вещества – акцепторы электронов, с этих позиций, должны, наоборот, усиливать поражение, выступая в качестве радио-сенсбилизаторов.

Таким образом, донорно-акцепторный механизм защиты состоит в блокировании перехода вещества в ионизированное состояние либо перехода иона в радикал, то есть до образования последнего. Мерой донорной активности соединений служит потенциал ионизации, рассчитываемый с помощью метода молекулярных орбиталей. Доказано, что большинство протекторов обладает электронно-донорными свойствами. С другой стороны, среди активных доноров успешно ведется поиск новых протекторов. И по нашим данным, обладающие высокой донорной активностью фенольные соединения обладают свойствами протекторов, тогда как продукты их окисления хиноны – сильные акцепторы электронов и радиосенсбилизаторы.

Эта гипотеза дополняет другие и не отрицает существования иных механизмов на более высоких уровнях организации.

По представлениям советского радиобиолога Л.Х. Эйдуса, при облучении в мишени внутри клетки образуются два типа потенциально летальных повреждений — зависимые от присутствия кислорода и независимые от него. И те, и другие могут быть восстановлены. Но для репарации кислородзависимых повреждений необходимо вмешательство радиопротекторов, в частности тиолов. Ценность этой гипотезы – в увязке действия протекторов с системами ферментативной репарации.

Этот же автор выдвинул гипотезу адсорбционной защиты, суть которой сводится к сохранению пространственной структуры облученной макромолекулы адсорбированными на ней молекулами радиопротектора. Развивая это представление, советские исследователи Д. Спитковский и В. Т. Андрианов предположили, что адсорбированные молекулы протектора замещают еще и функцию поврежденного радиацией участка макромолекулы («структурная» защита).

Ряд гипотез связывает механизм защиты с участием кислорода в лучевом поражении. Присутствие кислорода примерно втрое увеличивает размер лучевого поражения модельных систем, клеток, организма. Снятие кислородного эффекта или по крайней мере смягчение его может дать выраженную защиту. Такого результата можно достигнуть простым уменьшением количества кислорода во вдыхаемом воздухе (гипоксическая гипоксия). Все протекторы из класса индолилал-киламинов, биогенные амины (адреналин, гистамин), а также морфин, окись углерода, нитрит натрия, унитиол, парааминопропиофенон во время своего защитного действия существенно снижают концентрацию кислорода в радиочувствительных органах (костный мозг, селезенка), что, видимо, и обуславливает ослабление лучевого поражения.

Но разные группы протекторов по-разному достигают такого результата. Индолилалкиламины вызывают сужение сосудов радиочувствительных органов, тем самым, уменьшая его уровень в момент облучения (сосудистая гипоксия). Нитрит натрия превышает значительную часть гемоглобина крови в метгемоглобин и ограничивает насыщение кислорода кровью. Того же эффекта достигают при образовании окисью углерода карбоксигемоглобина (кровяная гипоксия). Опиаты угнетают дыхательный центр, а цианиды блокируют тканевые окислительные ферменты (гистотоксическая гипоксия).

Хорошо известно также, что с помощью кислорода под давлением можно усилить лучевое поражение и устранить защитное действие многих радиопротекторов. Важно, однако, что кислород под давлением не снимает полностью защитного действия серотонина, гистамина, адреналина, хотя уровень кислорода в тканях при этом даже превышает норму. Очевидно, противолучевой эффект этих соединений не сводится целиком к гипоксическому механизму.

Рассмотренные многочисленные гипотезы исходят из физико-химических представлений о механизме противолучевой защиты. Однако сложнейшая иерархическая, многоуровневая организация человеческого организма не может не влиять на характер и выраженность лучевого поражения, на способность противостоять ему, защищаться от него. Поэтому современные теории радиозащитного эффекта, так или иначе, учитывают состояние клеток, тканей, всего организма, интенсивность обменных процессов и их значение в устойчивости против любых вредных влияний, в том числе радиации.

Еще в 1964 г. З. Бак и П. Александер выдвинули представление о клеточном «биохимическом шоке» как состоянии повышенной радиоустойчивости, в которое протекторы переводят клетку. Согласно этой гипотезе, введенные в организм тиоловые радиопротекторы связываются с тканевыми белками, образуя смешанные дисульфиды. Но этим только начинается цепь превращений, ведущая к защитному эффекту. В результате образования смешанных дисульфидов увеличивается содержание в клетках глутатиона и других собственных тиоловых соединений. На облучение в этот период клетки реагируют иначе, чем в обычных условиях – они находятся в состоянии «биохимического шока». В чем сущность этого состояния? Обмен веществ в клетке угнетен, проницаемость мембран повышена. Развивается набухание митохондрий, в клетке возрастает содержание аскорбиновой кислоты и других восстановленных соединений.

Исходя из этих представлений Л.Х. Эйдус пришел к выводу, опирающемуся на обширный фактический материал: состояние «биохимического шока» характерно не только для введения тиоловых протекторов; это общая неспецифическая реакция клетки на любые повреждения. При этом изменяется мембранный транспорт веществ, возрастает содержание низкомолекулярных органических веществ в наиболее уязвимых органеллах клетки. Их адсорбция на макромолекулах стабилизирует конформацию белков и нуклеиновых кислот, ограничивает их функцию. В этом состоянии клетки более радиорезистентны.

Рассмотренные теории не конкретизируют детали механизма защиты, не раскрывают природы эндогенных веществ – протекторов. Этот их недостаток в известной мере восполняют другие гипотезы.

Е.Ф. Романцев полагает, что в механизме биохимического шока важно угнетение синтеза ДНК, РНК и белков, нарушение тканевого дыхания и разобщение окислительного фосфорилирования, задержка деления клеток. На этом фоне системы ферментативной репарации получают больший простор и большее время для деятельности, что увеличивает выживание клеток после облучения.

С.Е. Бреслер и Л.А. Носкин также считают, что важное, даже решающее значение в механизме защиты имеет увеличение эффективности работы систем внутриклеточной репарации в результате того, что протекторы скрепляют нити ДНК, препятствуют образованию двунитевых разрывов и облегчают их восстановление.

В трудах советского радиобиолога Э.Я. Граевского были развиты и конкретизированы представления о механизме «биохимического шока». По его представлениям, основанным на значительном экспериментальном материале, большинство радиопротекторов вызывают в клетках один и тот же ответ – увеличение содержания собственных (эндогенных) тиоловых соединений. Причем максимум их содержания в клетке и максимум радиостойчивости совпадают. По-видимому, уровень содержания эндогенных тиоловых соединений в большой мере определяет и природную радиочувствительность организмов. В состав природных эндогенных тиолов, несомненно, входит глутатион. Однако природа большей части этих соединений все еще не выяснена.

Наиболее исчерпывающим обобщением представлений о механизмах защитного противолучевого эффекта является гипотеза эндогенного фона радиорезистентности, развиваемая советскими радиобиологами Е.Н. Гончаренко и Ю.Б. Кудряшовым. Авторы исходят из точно установленных фактов. С одной стороны, под влиянием радиации в клетках возникает ряд высокоактивных продуктов свободно-радикального окисления – фенольных (хиноидных) и липидных радиотоксинов. Будучи введены нормальным животным, эти радиотоксины воспроизводят у них ряд важнейших симптомов лучевого поражения, по существу имитируют картину острой лучевой болезни. У облученных животных их введение увеличивает тяжесть лучевого поражения. Наконец, исходное количество этих веществ в тканях здоровых животных в большой мере предопределяет их естественную радиочувствительность.

С другой стороны, в клетках всегда есть ряд биологически активных веществ, обладающих противолучевым действием. К их числу относятся глутатион и другие тиоловые соединения, биогенные амины (адреналин, норадреналин, гистамин, дофамин, тирамин, ацетилхолин, серотонин) и др. Внутренние противолучевые ресурсы организма включают также вещества антиоксиданты, замедляющие и останавливающие реакции свободно-радикального окисления и, следовательно, уменьшающие образование эндогенных радиосен-сублизаторов, радиотоксинов.

Механизм противолучевого действия радиопротекторов связывают с их участием в подавлении воспалительных, первичных радиационно-химических реакций (например, в перехвате свободных радикалов, снижении цепных процессов окисления, восстановительных процессах).

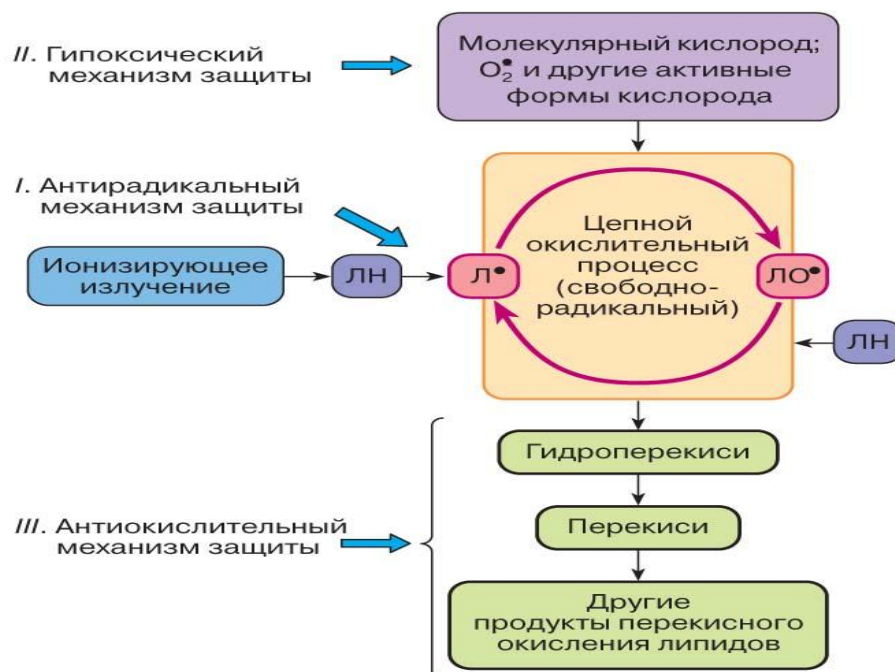


Рис. Последовательность действия радиозащитных средств, ослабляющих развития лучевых окислительных процессов в липидах биологических мембран.

7. СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ РАДИОПРОТЕКТОРЫ

К числу наиболее важных из них с точки зрения возможного практического использования относятся цистеамин, цистамин, аминоэтилизотиуроний, гаммафос, затем цистафос, цитрифос, адетурон и меркаптопропионилглицин (МППГ).

Цистеамин.

Это аминоэтиол, р-меркаптоэтиламин, в специальной литературе часто сокращенно обозначаемый МЭА; он имеет химическую формулу $\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$.

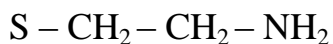
Цистеамин представляет собой сильное основание. Его относительная молекулярная масса 77. Он образует соли с неорганическими и органическими кислотами. Температура плавления 96°C, рН водного раствора 8,4. Все соли МЭА, за исключением салицилатов, барбитуратов и фосфатов, гигроскопичны. Из них чаще всего используются гидрохлорид и оксалат. Гидрохлорид цистеамина — белое кристаллическое вещество со неприятным специфическим запахом меркаптана, хорошо растворимое в воде; температура плавления 70 – 72°C. Водные растворы дают кислую реакцию, рН 3,5 – 4,0. Температура плавления сукцината МЭА 146 – 148°C, рН водного раствора 7,3.

Аминоалкилтиолы являются сильными восстановителями, они легко окисляются кислородом воздуха и слабыми различными окислителями, в том числе трехвалентным железом, и образуют дисульфиды. Скорость окисления аминоалкилтиолов на воздухе и в водных растворах зависит от рН среды, температуры и присутствия ионов меди и железа. С увеличением рН, температуры и количества ионов в среде скорость окисления возрастает. Сильные окислители могут окислить тиолы до производных сульфиновых или сульфоновых кислот.

Радиозащитное действие цистеамина открыли ученый Васц и соавторы в 1951 году в Институте фармакологии лютеранского университета в Бельгии.

Цистамин. Он представляет собой меркаптоэтиламин с химической формулой:
 $S - CH_2 - CH_2 - NH_2$

I



Цистамин – белое кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, но хорошо — в спирте, бензоле и других органических растворителях; относительная молекулярная масса 152. Он обладает свойствами основания, с кислотами образует соли, из которых наиболее часто используется дигидрохлорид цистамина. Это также белое кристаллическое вещество, гигроскопичное, легко растворимое в воде, трудно растворимое в спирте. Водные растворы дигидрохлорида цистамина имеют, кислую реакцию, рН около 5,5.

МЭА и цистамин синтезировал ученый Gabriel еще в 1889 г. Радиозащитное действие цистамина впервые описали Васц и соавторы (1951).

Аминоэтилизотиуроний.

Это – производное тиомочевины, S – 2 – аминоэтилизотиомочевина, чаще всего используемая в форме бромид гидробромид. Химическая формула АЭТ



II

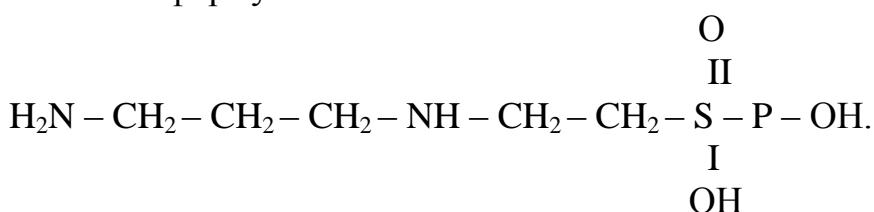
NH.

Его относительная молекулярная масса 119. Бромистая соль АЭТ – белое кристаллическое вещество, гигроскопичное, горькое на вкус, нестабильное на свету, хорошо растворимое в воде, практически нерастворимое в спирте. Водные растворы имеют, кислую реакцию. В нейтральном растворе АЭТ превращается в 2-меркаптоэтилгуанидин (МЭГ), нестабильный *in vitro* и легко окисляющийся до дисульфида.

Данные о радиозащитном действии АЭТ первыми опубликовали американские радиобиологи из Окриджа Doherty и Burnett в 1955г. При введении АЭТ в дозах 250 – 450 мг/кг выживали 80% летально облученных мышей (ЛДм). Описание синтеза АЭТ дали в 1957г. Shapira и соавт. Независимо от этих данных в 1954г. АЭТ синтезировал советский ученый В.Д. Ляшенко. В опытах Семенова в 1955 г. после введения АЭТ в дозе 150 мг/кг выживали лишь 18% летально облученных мышей, что значительно меньше, чем при применении цистамина. По этой причине данному протектору не придали тогда большого значения.

Гаммафос.

Он представляет собой аминоалкилпроизводное тиофосфорной кислоты, точнее 8 – 2 – (3-аминопропиламино) этиловый эфир тиофосфорной кислоты. Его химическая формула



Это белое кристаллическое вещество, довольно хорошо растворимое в воде, с резким чесночным запахом. Температуру плавления определили Свердлов и соавт. (1974) в интервале от 145 до 147 °С. О синтезе гаммафоса сообщили в 1969 г. Piper и

соавт. В том же году радиозащитное действие гаммафоса у мышей описали Yuhas и Storer. Из группы производных тиофосфорной кислоты большое внимание уделяется защитному действию цистафоса (WR-638) S-2-аминоэтилтиофосфорной кислоты.

О

II



I

ОН

В 1959 г. это вещество синтезировал Akerfeldt. Одновременно было описано его радиозащитное действие. Оно особенно эффективно при нейтронном облучении мышей. Интересные малотоксичные вещества синтезировали ученый Пантев и соавторы в 1973г. Путем соединения цистеамина с аденозинтрифосфатом (АТФ) было создано эффективное защитное средство цитрифос, а соединением молекул АЭТ и АТФ – радиозащитное вещество адетурон. Последнее эффективно и в случае пролонгированного облучения низкой мощности.

Значительный интерес радиобиологов вызывает 2-меркаптопропионилглицин, сокращенно обозначаемый Mill'. Он представляет собой нетоксичное радиозащитное веществ. Защитная доза МПГ была определена у мышей – 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении, тогда как средняя летальная доза препарата достигает 2 100 мг/кг. Многие современные ученые считают это вещество, наряду с гаммафосом, наиболее перспективным из всех серосодержащих радиопротекторов для клинического применения.

1. Амины.

Производные индолилалкиламинов. Основными представителями этой группы химических радиопротекторов являются серотонин и мексамин. Оба вещества – производные триптамина. Индолилалкиламины образуются из аминокислоты триптофана; из каждых 60 молекул триптофана 1 идет на синтез витамина РР (его производные НАД и НАДФ); при этом следует отметить, что триптофан является незаменимой аминокислотой. Серотонин является нейромедиатором в головном мозге, увеличивает продукцию всех либеринов гипоталамуса, является медиатором воспаления. Мексамин является гипоксантом. Серотонин и мексамин являются предшественниками мелатонина – гормона эпифиза и диффузной нейроэндокринной системы. Радиация (ИИ), круглосуточное освещение (слепые от рождения не болеют онко), радиоволны и электромагнитные поля подавляют продукцию мелатонина. Мелатонин является нейромедиатором (в гиппокампе, имеет сомногенный эффект), гормоном (блокирует синтез и секрецию гипофизом гонадотропинов), иммуномедиатором (активирует иммунную систему, снижение секреции мелатонина вызывает инволюцию тимуса), антиканцерогеном (тормозит пролиферацию клеток), антиоксидантом, имеет рецепторы на всех клетках (мембранные и ядерные), что в целом тормозит старение и повышает адаптацию организма. Как антиоксидант мелатонин является эндогенным, выделяется преимущественно ночью, амфифильный (и водо- и жирорастворимый), активнее токоферола и глутатиона, но в отличие от других низкомолекулярных АО его избыток не дает прооксидантного эффекта. Мелатонин

дает водород от иминогруппы, активирует на генном уровне синтез СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (источник НАДФН₂).

Серотонин обладает амфотерными свойствами. В физиологических условиях ведет себя как основание и только при pH > 10 обнаруживает свойства кислоты. Несвязанный серотонин легко растворяется в воде и с трудом – в органических растворителях. Он легко кристаллизуется до белой кристаллической соли в форме креатинсульфата, относительная молекулярная масса которого составляет 405,37. Из-за значительной нестабильности растворов необходимо постоянно готовить свежие растворы серотонина, предохранять их от света и высокой температуры. Радиозащитное действие серотонина было описано еще в 1952 г. сотрудниками двух лабораторий независимо друг от друга (Vasq, Herve; Gray и соавторы).

Мексамин.

Его химическая формула очень близка к формуле серотонина. Мексамин является 5-метокситриптамином, сокращенно 5-МОТ.

Мексамин легко образует соли. Чаще всего применяется гидрохлорид 5 – метокситриптамина. Это белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, с температурой плавления 240 – 243°C и относительной молекулярной массой 226,72. Радиозащитное действие мексамина впервые описали Красных и соавт. (1962). Главным основанием для разделения химических радиопротекторов кратковременного действия на две группы служит различие в химической структуре веществ; другое важное основание – представление о различных механизмах их действия. Схематично можно представить, что радиозащитное действие серосодержащих веществ реализуется в зависимости от достигнутой концентрации их в клетках радиочувствительных тканей, тогда как производные индолилалкиламинов повышают радиорезистентность тканей и всего организма млекопитающего главным образом благодаря развитию гипоксии вследствие сосудосуживающего фармакологического действия серотонина и мексамина. Представление о разных механизмах радиозащитного действия двух типов протекторов потребовало подтверждения защитного эффекта комбинаций различных протекторов. Их вводили одновременно в одном растворе (коктейле) либо отдельными порциями одним и тем же или разными способами. Таким образом, создалась третья большая группа – комбинации радиопротекторов, также предназначенные для однократной и кратковременной защиты от облучения.

Комбинация радиозащитных веществ

Обычно испытывается радиозащитное действие двухкомпонентных комбинаций, однако не составляют исключения и многокомпонентные рецептуры. Все комбинации испытываются с тем, чтобы свести к приемлемому минимуму дозу отдельных компонентов с целью ослабления их нежелательного побочного действия и достижения наибольшего защитного эффекта. Чаще всего комбинация защитных веществ вводится в одном растворе и одним способом. Однако описаны сочетания различных способов парентерального введения либо перорального и парентерального введения разных радиопротекторов. При этом все компоненты не должны вводиться одновременно, а лишь через определенные интервалы.

Комбинация серосодержащих протекторов и производных индолилалкиламинов. Двухкомпонентная рецептура протекторов с разными механизмами действия логически оправдана. Уже в конце 50-х годов был испытан ряд комбинаций серосодержащих протекторов с индолилалкиламидами. Одна из первых комбинаций такого рода, состоящая из цистеина и триптамина, была испытана Романцевым и Савичем в 1958г. Если при использовании отдельных протекторов перед летальным общим облучением выживало 20 – 30% крыс, то совместное применение этих протекторов повышало выживаемость животных до 70%.

За этим исследованием последовал анализ целого ряда двухкомпонентных рецептур протекторов из обеих основных групп химических радиозащитных веществ.

В большинстве рецептур дозы отдельных компонентов подбирались опытным путем в течение нескольких лет. Затем стали применять фармакологический метод. Первоначально таким методом изобол определяли количественные соотношения токсичности и защитного действия комбинаций радиопротекторов. Таким путем можно оценить, наблюдается ли в комбинациях синергизм защитного действия лишь аддитивного или же потенцирующего характера, повышается или снижается токсичность протекторов при их совместном или раздельном применении.

Совместное введение различных серосодержащих радиопротекторов.

Первую комбинацию цистеина и цистеамина предложили Straube и Patt еще в 1953г. При введении оптимальных защитных доз этих протекторов в половинном размере авторы установили суммацию защитного действия.

Однако многие ученые не отмечали после внутрибрюшинного введения мышам комбинации АЭТ с цистеамином или цистамином существенного усиления защитного эффекта. Пероральное одновременное введение цистамина и АЭТ подтвердило только аддитивность защитного действия отдельных компонентов. Комбинации АЭТ с гаммафосом и АЭТ с цистафосом позволяют снизить эффективные дозы даже 4-кратно по сравнению со столь же эффективными защитными дозами отдельно примененных протекторов.

Поскольку раздельное применение эффективных доз серосодержащих радиопротекторов вызывает нежелательные фармакологические эффекты, то одной из основных задач радиобиологии в аспекте данной тематики является изучение этих комбинаций с целью минимизации нежелательных проявлений. Сделать это довольно трудно, ибо побочное действие серосодержащих радиопротекторов не слишком характерно. К таким проявлениям относятся тошнота, рвота, снижение артериального давления, брадикардия и др.

Многокомпонентные комбинации радиопротекторов.

В конце 60-х годов защитное действие многокомпонентных комбинаций радиопротекторов в эксперименте на мышах проверено Maisin и Mattelin (1967), Maisin и Lambiet (1967), Maisin и соавторы (1968). Они внутрибрюшинно вводили АЭТ, глутатион, серотонин и цистеин либо вместе, либо в разных 3-компонентных вариантах, иногда в сочетании с пострadiационной трансплантацией костного мозга.

Ранее, еще в 1962г., Wang и Kereiakes опубликовали сообщение о защитном эффекте однократного совместного введения АЭТ, цистеамина и серотонина супралетально облученным мышам. Внутробрюшинное введение комбинации АЭТ, МЭА и 5-ГТ оказалось высокоэффективным и при тотальном облучении крыс.

Значительный эффект дала также 3-компонентная комбинация мексамина, АЭТ и цистафоса, детально проанализированная Пугачевой и соавторами (1973). Если в этой рецептуре цистафос заменялся цистамином, она становилась еще более эффективной.

Как сообщил Schmidt (1965), американским астронавтам назначалась комбинация радиопротекторов, составленная из 7 компонентов: резерпина, серотонина, АЭТ, цистеамина, глутатиона, парааминопропиофенона и хлорпромазина.

Пероральное совместное введение трех серосодержащих радиопротекторов (гаммафоса, цистафоса и АЭТ) обладает главным образом тем преимуществом, что их комбинация, по эффективности примерно равная каждой дозе отдельных компонентов, оказывается, по сравнению с ними менее токсичной и, следовательно, более безопасной.

9. АНТИБИОТИКИ

Особую группу среди модификаторов метаболизма представляют антибиотики, среди которых есть антиоксиданты (пенициллин) и прооксиданты (провоопухольевые антибиотики: блеомицин, адриамицин). Их исследовали в качестве возможных протекторов против генетического эффекта облучения у животных. Было исследовано два антибиотика: актиномицин Д и пенициллин. Актиномицин Д, вводимый с питательной средой, эффективнее на 40 % уменьшал частоту рецессивных летальных мутаций в X-хромосоме дрозофилы после рентгеновского облучения в дозе 3000 Р. Пенициллин также снижал частоту индуцированных облучением рецессивных летальных мутаций на всех стадиях развития зародышевых клеток. Результаты эти были интересны, тем более что пенициллин не обладает такой высокой токсичностью, как серосодержащие радиопротекторы (однако в некоторых работах показано, что сам по себе пенициллин несколько повышает частоту спонтанных мутаций).

Некоторые ученые исследовали такие антибиотики, как актиномицин Д и хлорамфеникол. Оказалось, что оба антибиотика уменьшали частоту индуцированных облучением мутаций на стадии сперматид и поздних сперматоцитов, увеличивая их количество в зрелой сперме.

Аналогичные результаты при испытании актиномицина Д получены еще в одной работе: препарат способен уменьшать частоту рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций, вызываемых у дрозофилы ф-лучами в дозе 600 рад на стадиях сперматид и сперматоцитов.

Однако после первых положительных результатов последовал ряд работ по радиозащитному эффекту антибиотиков, в которых выявлена примерно такая же противоречивая картина, как и при исследовании генетической защиты SH-содержащими протекторами. Так, при изучении актиномицина Д обнаружен не защитный, а усиливающий эффект этого соединения. В 1965 г. вышла статья Оливьери, в которой был описан эффект сенсбилизации в сперматоцитах дрозофилы под дейст-

вием актиномицина Д (применялось В-излучение). При изучении влияния этого соединения на частоту вызванных облучением потерь и нерасхождения X-хромосом у дрозофилы было показано, что актиномицин Д усиливает индукцию обоих типов мутаций на всех стадиях сперматогенеза, причем не только у облученных, но и у необлученных особей. При этом частота X-хромосом увеличивалась под действием актиномицина Д на два порядка по сравнению с контрольной группой.

При введении актиномицина Д частота ДЛМ в зрелых спермиях самцов повышалась в 4 раза по сравнению с контрольной группой. Этот высокий сенсibiliзирующий эффект был статистически достоверен во всех проведенных экспериментах.

Что касается пенициллина, то при дальнейших исследованиях оказалось, что он снижает частоту радиомутаций не на всех, а лишь на некоторых стадиях сперматогенеза. При этом в одной работе показано, что пенициллин защищает только сперматиды, а в другой обнаружен радиозащитный эффект этого препарата в спермиях дрозофилы. Оба автора исследовали частоту рецессивных летальных мутаций в кольцевой X-хромосоме. Методика проведения исследований в обеих работах различалась только способом введения веществ в организм - в одном случае инъекции, в другом - скармливание с питательной средой. Это позволило предположить, что разница в полученных результатах объясняется тем, что эффект пенициллина обусловлен не прямой защитой от облучения, а вторичным влиянием на метаболическую активность развивающихся зародышевых клеток. Поэтому для проявления защитного эффекта в зрелых спермиях пенициллин должен вводиться в организм задолго до облучения, как это происходит при выращивании мух на питательной среде с добавлением в нее препарата.

Наряду с пенициллином исследовались и антибиотики - хлорамфеникол и стрептомицин. Все эти три препарата одинаково (на 30-50 %) уменьшали частоту радиомутаций на стадии сперматид. Однако, по данным некоторых работ, стрептомицин не способен защищать зародышевые клетки дрозофилы от возникновения радиомутаций. В этих работах применялись инъекции препарата в близких концентрациях самцам дрозофилы перед облучением их одинаковой дозой 1000 Р и исследовался один и тот же тест - частота рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций на всех стадиях сперматогенеза дрозофилы. Кроме того, в одной работе стрептомицин скармливался с питательной средой, но и этот метод не выявил способности препарата уменьшать частоту индуцированных облучением мутаций.

Влияние антибиотиков на генетический эффект облучения у млекопитающих впервые было изучено в работе Шцао Вэй Ван, Ду Гул, Чтом Хань. Стрептомицин в низких концентрациях (0,5-1 мг/мышь) вызывал уменьшение индукции хромосомных перестроек в половых клетках в среднем на 50 %, а в более высоких (3-5 мг/мышь) был неэффективным в защите от радиомутаций и повысил частоту спонтанных мутаций.

Хлорамфеникол и митомицин С исследовались на мышах. В результате исследований установлено, что хлорамфеникол повышает выход ДЛМ в сперматозоидах более чем на 50 %, не влияя на радиочувствительность сперматид и не оказывая мутагенного действия. В то же время митомицин С оказался мутагеном для всех

стадий сперматогенеза и проявил выраженный синергический эффект в сперматоцитах. Поскольку митомицин является ингибитором биосинтеза ДНК, было предположено, что синергический эффект в сперматоцитах является следствием взаимодействия ионизирующей радиации и митомицина во время синтеза ДНК. Показано также, что внутрибрюшинные инъекции митомицина С увеличивают частоту индуцированных облучением мутаций специфических локусов в сперматогониях мышей.

Митомицин С исследовался и на дрозофиле. Результаты показали, что сам антибиотик вызывает высокую частоту мутаций на всех стадиях сперматогенеза. Примененный же перед облучением, митомицин проявляет аддитивное действие. Однако на стадиях поздних сперматид и ранних сперматоцитов суммарная часть мутаций уменьшается, а на стадии сперматогониев увеличивается. На основании этого автором сделан вывод, что снижение уровня радиомутаций под влиянием митомицина С, как и актиномицина Д, на стадиях сперматид и сперматоцитов является следствием ингибирования репликации ДНК. Интересно, что полученный при исследовании митомицина С противоположный результат (синергический эффект на стадии сперматоцитов) автор одной работы также объяснял способностью данного антибиотика ингибировать биосинтез ДНК. В этом случае синергический эффект, по мнению автора, является следствием взаимодействия ионизирующей радиации и митомицина во время синтеза ДНК. При дальнейшем исследовании митомицина С было обнаружено, что он снижает частоту частичных видимых мутаций в 12 локусах, но не влияет на выход полных мутаций такого типа. Результаты, полученные при испытании антибиотиков в качестве возможных протекторов против генетического действия облучения, трудносопоставимы, так как в большинстве исследований применялись различные методики и, в частности, разные генетические тесты. Но даже в тех редких случаях, когда условия эксперимента были достаточно однородными, результаты оказывались разными.

10. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАНИНОВЫХ ПИГМЕНТОВ

Меланины – это полимеры, производные окисленного тирозина, в организме находятся в комплексе с белками. Они присутствуют в тканях растений, животных и многих микроорганизмов. В организме человека этот пигмент придает окраску волосам, бровям, ресницам, радужной оболочке глаза, коже. В коже животных и человека присутствие и новообразование меланина представляет собой защитную реакцию организма на действие ультрафиолетового излучения. Под влиянием ультрафиолета интенсифицируется процесс образования меланина из тирозина и других мономеров (загар - защитная реакция организма на воздействие солнечных лучей). Возникновение черной кожи у человека при продвижении белой первоначальной расы в тропические районы произошло, по мнению Ленграйджа, в результате отбора многих мелких мутаций, обуславливающих формирование все более и более темной кожи, что имеет большое адаптивное значение в этих районах. Образование меланина в организме придает ему устойчивость не только к ультрафиолету, но и ионизирующей радиации.

Так, у многочисленных видов микроскопических грибов, актиномицетов и некоторых бактерий бурые и черные меланиновые пигменты служат защитой от же-

стких электромагнитных излучений и являются основной причиной высокой устойчивости пигментированных микроорганизмов не только к ультрафиолетовому (в том числе и коротковолновому), но и к рентгеновскому излучению.

Штаммы микроорганизмов, содержащих меланиновые пигменты, настолько устойчивы к действию солнечного ультрафиолета и космических лучей, что живут и размножаются в высоких слоях атмосферы, горах, пустынях, Арктике и Антарктике - там, где другие микроорганизмы погибают. Меланин в определенных условиях увеличивает выживание даже после абсолютно летальной дозы (LD_{100}) радиации. Повышение естественного радиоактивного фона, обусловленное применением радиоактивных веществ, нарушением хранения радиоактивных отходов и т. д., способствует преимущественному развитию темнопигментированных грибов, некоторые из них выживают после облучения почвы дозой 6400 Гр. Имеются сведения о преимущественной встречаемости меланинсодержащих видов грибов в почвенных образцах, отобранных после взрыва атомной бомбы в районе атолла Бикини.

В ряде работ показана повышенная радиостойчивость черных мышей, а также появление гиперпигментации у белых и серых в результате продолжительного облучения их малыми дозами гамма-лучей. При сравнении выживаемости гамма-облученных белых и черных штаммов дрожжей также выявлены различия, обусловленные присутствием в клетках черного пигмента меланиновой природы. Клетки трансплантируемой меланомы хомячка, содержащие меланин, в 2 раза более устойчивы к летальному действию радиации, чем такие же клетки, лишенные пигмента. По данным одной работы, облучение аксолотлей дозами 500, 1500, 3000 Р стимулировало процесс меланизации в печени, голове и глазах. Автор указывает, что такая гиперпигментация является защитной реакцией организма на облучение. Аналогичные данные получены и при облучении гипофиза лягушки гамма-лучами: усилилось образование меланинов в меланофорах кожи вследствие выделения интермедиана из средней доли гипофиза и изменения обмена тирозина. В первые часы после облучения в тканях облученных животных наблюдается усиление окисления тирозина.

Меланины животного происхождения способны взаимодействовать со многими радиоактивными элементами: цезием, радием, кобальтом, рутением, стронцием, торием, а также с радиоактивными изотопами цинка, кадмия, свинца, хрома, марганца и железа. Было установлено, что меланин эффективно сорбирует ионы различных металлов. Таким же образом меланины грибного происхождения сорбируют ионы Pb, Th, Hg, La, Zn, Cz. По-видимому, аналогичные свойства животного меланина ответственны за преимущественное накопление ^{226}Ra в пигментированных тканях животных, а также в меланоме. Если в среде концентрация ^{226}Ra в пигментарных тканях животных, а также меланоме. Если в среде концентрация ^{226}Ra составляет 25,1 Ки/кг, то в меланоме накапливается до 40-360 Ки/кг.

Как отмечал Н. И. Вавилов, в центрах формообразования растений (центры происхождения растений – по Н.И.Вавилову) преобладают сильно пигментированные формы. Отбор человеком светлоокрашенных форм растений при продвижении их культуры в более северные районы означает, по мнению Щербакова, отбор форм, менее защищенных от мутагенных факторов по сравнению с пигментированными дикорастущими формами. Очевидно, не случаен тот факт, что ткани растений, окру-

жающие генеративные ткани, окрашены пигментами, которые, вероятно, должны обеспечивать их защиту от мутагенов. Наличие форм с высоким содержанием пигмента характерно для высокогорных областей с повышенным уровнем ультрафиолетовой радиации и космических лучей.

В ряде экспериментов были сделаны попытки, использовать меланин для усиления биологической радиорезистентности. В одной работе из гриба *Pullularia prototropha* было выделено четыре фракции меланина, различающиеся растворимостью в щелочи и этаноле. Две из них оказывали защитное действие при облучении мышей рентгеновским излучением и увеличивали среднюю продолжительность жизни мышей в 1,5 раза. Добавление меланина в питательную среду существенно повышало выживаемость облученных культивируемых клеток соединительной ткани мышей, а внутрибрюшинное введение меланина белым мышам до облучения их в дозе 800 Р, кроме того, значительно увеличивало и продолжительность жизни.

Сведения о влиянии меланина на мутагенное действие радиации до начала наших исследований отсутствовали. Однако установлено, что фенолы могут связываться с ДНК, в частности с тиминном. Радиационное повреждение ДНК как раз и начинается с тимина, а меланин способен не только улавливать и обезвреживать свободные радикалы, но и регулировать концентрацию неспаренных электронов. Кроме того, для ряда фенолов (На-галлат, пропилгаллат, кумарины и катехины) показана антимутагенная активность. В качестве одной из гипотез, объясняющих их антимутагенную способность, предполагается взаимодействие фенолов с функциональными группами ДНК, которое может экранировать важные участки ДНК от действия мутагена или отводить избыточную энергию. Это послужило предпосылкой для исследования способности меланина защищать наследственные структуры организма от индукции радиационных мутаций.

11. АНТИОКСИДАНТЫ

В 1954 – 1957 гг. Эмануэль с учениками развил учение о роли цепных реакций самоокисления в липидах, а затем распространил его на области лучевого поражения и канцерогенеза, успешно применил такие пищевые антиоксиданты, как бутилксианизол, бутилкситолуол (ионол), н-пропиловый эфир галловой кислоты, для торможения патологических свободнорадикальных реакций при облучении. В дальнейшем другими учеными было доказано, что и такие антиоксиданты фенольной природы, как нордигидрогвайаретовая кислота, производные пирогаллола, гала-скорбин, дают защиту от лучевого поражения.

Было показано, что существует прямая зависимость между антирадикальной активностью препарата в модельных исследованиях и его противолучевым действием в опыте на животных.

По механизму действия антиокислители разделяют на:

- ❖ антирадикальные ингибиторы, в первую очередь, фенолы;
- ❖ антиокислители, которые разрушают перекиси – серосодержащие вещества;
- ❖ вещества, которые связывают катализаторы свободнорадикальных процессов – ионы металлов переменной валентности;
- ❖ вещества, которые гасят, то есть такие, которые без излучения инактивируют синглетный кислород - токоферолы, каротиноиды.

11.1. Аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота (витамин С) – это диенол, донор водорода, при окислении в дегидроаскорбиновую кислоту проходит стадию радикала монодегидроаскорбината; распадается до щавелевой кислоты, поэтому при больших дозах почечные канальцы забиваются оксалатом кальция. Витамин С является участником гидроксирования в синтезе стероидов (холестерина и гормонов), серотонина, катехоламинов, созревания коллагена, окисления Fe^{+2} , восстановления фолата. Это мощный водорастворимый АО, инактивирующий свободные радикалы и неферментативно восстанавливающий токоферилхинон в токоферол, а сам регенерируется глутатионом. В избытке проявляет прооксидантный эффект.

Благоприятное действие аскорбиновой кислоты на животных разных видов (морские свинки, кролики, хомяки) при острой и подострой формах лучевой болезни, вызванной рентгеновскими лучами, введением радиоактивных изотопов фосфора и полония, заключалось в небольшом увеличении средней продолжительности жизни и выживаемости. Улучшение показателей периферической крови и ускорении репарации кроветворения, менее выраженных изменениях проницаемости и прочности сосудистых стенок, углеводного обмена и гликогеновой функции печени (Пране Л.Ю., Белоусов О.И.)

Дополнительное, особенно профилактическое, введение аскорбиновой кислоты крысам повышает ее содержание в сетчатке глаза и уменьшает разрушение родопсина и ядер фоторецепторных клеток, индуцируемое радиацией [148]. Радиопротекторный эффект аскорбиновой кислоты был продемонстрирован также в опытах, в которых добавление аскорбиновой кислоты к водным растворам глюкозы защищало последнюю от ее разрушения при облучении. Эти же авторы показали, что аскорбиновая кислота защищает клетки от лучевого повреждения, усиленного антибиотиками. Попытка лечебного и защитно-лечебного применения аскорбиновой кислоты как единственного средства лечения тяжелого лучевого поражения у собак успеха не имела.

О положительных результатах применения аскорбиновой кислоты при лучевых поражениях у людей, подвергшихся лучевой терапии, сообщают многие авторы (Максимович Я.Б., Петров Р.В., Рогозин В.Д.). Лечебное применение аскорбиновой кислоты при рентгенорадио-терапии улучшало общее состояние больных, показатели периферической крови, благоприятно влияло на некоторые стороны углеводного обмена, снижало уровень молочной кислоты в крови и увеличивало накопление гликогена в печени, способствовало нормализации функции ретикулоэндотелиальных и эпителиальных клеток печени, экскреции уробилина и стеркобилина. К. А. Скулме, наблюдая 202 онкологических больных, подвергавшихся лучевой терапии, показала, что регулярное назначение 200 – 300 мг аскорбиновой кислоты в день способствовало ослаблению лучевого синдрома, уменьшению нарушений гемопоэза и повышенной проницаемости капилляров, улучшению антитоксической функции печени. Достаточно эффективной оказалась и умеренная доза – 100 мг в день. Все же для достижения оптимального эффекта автор рекомендует более высокие дозы.

Аналогичной позиции придерживаются и многие другие авторы, особенно подчеркивая тот факт, что только высокие дозы аскорбиновой кислоты способствуют

ют выведению из организма катионов стронция, кадмия, хрома, свинца и ртути. Имеются сообщения о благоприятном эффекте больших доз аскорбиновой кислоты, назначаемой непрерывно до и после облучения крыс, при ежедневном облучении (10Р в день до суммарной дозы 600 Р) морских свинок, а также при однократном введении высокой дозы этого витамина мышам вскоре после облучения. Интерес к применению высоких доз аскорбиновой кислоты может быть отчасти обусловлен имеющимися сообщениями об их стимулирующем действии на иммунную систему организма. Наряду с этим у Перепелкина С. Р. имеются данные об эффективности применения витамина в дозе, соответствующей суточной потребности, и в минимально-терапевтических дозах. Тем не менее, преобладающее большинство исследователей склоняются к целесообразности применения при лучевой болезни повышенных доз аскорбиновой кислоты. Вместе с тем имеются сообщения о неблагоприятном влиянии на течение острой лучевой болезни средней и тяжелой степени больших доз аскорбиновой кислоты (40 – 100 мг/кг), вводимой непосредственно до или в первые часы после облучения мышей, крыс и кроликов.

11.2. Биофлавоноиды (полифенолы, витамин Р).

Биофлавоноиды (витамин Р) как АО являются орто- и парадиоксифенолами, отдавая водород становятся хинонами. Биофлавоноиды хелатируют катионы металлов переменной валентности, ингибируют гиалуронидазу, липоксигеназу, АТФ-азу, передающую митогенные сигналы. В избытке проявляет проантиоксидантный эффект.

Биофлавоноиды оказались одним из первых пищевых веществ, противолучевые свойства которых нашли практическое применение. В 1944г. рутин был с успехом применен для уменьшения геморрагического синдрома у больных при лучевой терапии.

При применении биофлавоноидов как противолучевых средств с защитно-лечебной целью у разных видов животных, в том числе и у собак, наблюдается четкий положительный эффект: увеличение продолжительности жизни, смягчение геморрагического синдрома, повышение резистентности сосудистой стенки, а в ряде случаев и увеличение выживаемости. Синтетические полифенолы футорозид и венорутин применяют для предупреждения и лечения лучевых поражений кожи, в том числе и в клинике, стимулируя заживление облученных участков, рассасывание отеков.

По некоторым данным, действие Р-витаминных препаратов проявляется в основном при их профилактическом применении, тогда как терапевтическая эффективность этих препаратов невелика.

Имеются отдельные сообщения об отсутствии положительного эффекта биофлавоноидов при лучевой болезни. Естественно, не было успешным изолированное применение цитрина при тяжелой лучевой болезни у собак. Как и в других случаях, это несовпадение результатов естественно. Оно может быть обусловлено различиями условий опыта, доз препаратов и излучения, обеспеченности животных витаминами, и, прежде всего аскорбиновой кислотой, а также другими факторами, влияющими на выживаемость облученных животных.

Благоприятное действие биофлавоноидов в условиях лучевой патологии обусловлено в основном ослаблением тяжести геморрагического синдрома благодаря защите сосудистой стенки в первую очередь капилляров. Некоторые авторы считают, что этот эффект связан с воздействием биофлавоноидов на систему гиалуроновая кислота – гиалуронидаза и торможением инициированных радиацией процессов деполимеризации основного вещества соединительной ткани. Выявлено также несомненное влияние флавоноидов на внутриклеточные мембраны, повышенную проницаемость и повреждение которых при облучении они существенно уменьшают. Полагают, что флавоноиды стабилизируют мембраны периваскулярных тучных клеток, препятствуя выбросу вазоактивных аминов и прерывая тем самым одно из важнейших звеньев патогенеза лучевых сосудистых поражений. В основе радиопротекторного, в том числе мембраноукрепляющего действия биофлавоноидов, могут лежать их антиоксидантные свойства, способность выступать в роли «ловушки» свободных радикалов и ингибиторов процессов перекисного окисления мембранных липидов. Определенную роль в механизме положительного эффекта биофлавоноидов играет и их способность смягчать нарушения энергетического обмена, связанные с угнетением окислительного фосфорилирования в облученном организме.

Биофлавоноиды особенно эффективны в сочетании с аскорбиновой кислотой, которая потенцирует их антигеморрагические свойства. Галаскорбин (комплексный препарат галловой и аскорбиновой кислот) способствует нормализации энергетического обмена у облученных животных, уменьшает нарушение водно-электролитного равновесия, улучшает функциональное состояние печени, процессов кроветворения, повышает толерантность кожи к местному лучевому воздействию и ускоряет заживление лучевых дерматитов.

Приведенные материалы о положительном влиянии биофлавоноидов, аскорбиновой кислоты и галаскорбина при лучевых поражениях достаточно убедительны, чтобы обосновать их включение в комплексную терапию острой лучевой болезни.

В связи с наличием у биофлавоноидов способности образовывать комплексы с ионами тяжелых металлов заслуживает внимания возможность их использования для снижения всасывания поступающих с пищей тяжелых радиоизотопов и ускорения их выведения из организма.

Продукты питания и лекарственные растения, содержащие различные полифенолы

Классы полифенолов	Продукты питания	Лекарственные растения
Фенольные кислоты	Пшеница, кукуруза, рис, капуста, помидор, белый виноград, груши, вишня, яблоки, голубика, грецкий орех, кофе, чай сидр, белое вино.	Чайный куст китайский Виноград культурный
Флавонолы	Лук, капуста, брокколи, помидоры, редис, оливки, яблоки, вишни, грейпфрут, чай, цикорий, красное вино.	
Флавоны	Петрушка, чебрец, сельдерей, оливки,	

	латук.	
Флавононы	Цитрусовые	
Катехины	Яблоки, чай, красное вино, вишня, черная смородина, клубника, виноград, темный шоколад.	
Изофлавоны	Соя, бобовые.	Софора японская
Стильбены	Красное вино, виноград.	Виноград культурный
Лигнаны	Пшеница, соя, бобовые, кунжутное масло, черный перец.	Заманиха высокая, кунжут, лимонник, перец черный, елуторококк.

11.3. Ретинол (витамин А)

Витамин А (ретинол) образуется окислительным разрывом в-каротина, окисляется в ретиналь (играет роль в зрении, влияя на мембранные каналы нервных окончаний; депонируется в липоцитах печени) и далее в ретиноевую кислоту (гормон, активирующий на генном уровне синтез белков соединительной ткани, деление клеток эпителия, рост в целом). За счет системы двойных связей инактивирует синглетный кислород, принимает на себя атаку АФК, конкурируя с ПНЖК. Избыток токсичный из-за образования перекисей и эпоксидов ретинола.

Ретинол положительно влияет на многие эффекты радиации: уменьшает лейкопению, тромбоцитопению, задерживает инволюцию тимуса, ускоряет заживление язв желудочно-кишечного тракта, радиационных повреждений кожи.

При лечении радиационных повреждений кожи 0,5 – 1 % мазью с ретинолом в клинике был получен выраженный положительный эффект. Обогащение рациона крыс витамином (150 000 МЕ на 1 кг корма) повышало выживаемость, увеличивало продолжительность жизни животных при летальных дозах облучения (в диапазоне 175 – 850 Р) и способствовало терапии местных радиационных поражений. По мнению автора, этот эффект обусловлен появлением ранних воспалительных реакций: увеличением числа моноцитов и макрофагов в раневой поверхности, а также, возможно, изменением активности коллагеназы. Полагают, что ретинол действует на тимус, стимулируя иммунные реакции, а также на эпителиальные клетки, улучшая их дифференцировку. Ретинол оказался действенным при профилактическом и лечебном применении его у онкологических больных, подвергаемых лучевой терапии. Хорошая эффективность при лечебном использовании – серьезное преимущество ретинола перед другими препаратами (например, сульфгидрильными соединениями), которые проявляют наибольший эффект лишь при профилактическом введении. Необходимым условием результативного лечения ретинолом является, возможно, более раннее его начало – сразу после облучения. Положительное действие сохраняется, хотя и в меньшей степени, в более поздние сроки – через 2 – 3 дня – и почти полностью исчезает через 6 дней.

Механизм защитного действия ретинола недостаточно исследован. Существенная роль принадлежит способности этого витамина предотвращать повреждение компонентов клетки продуктами радиолитиза, что обусловлено особенностями его химической структуры с большим числом конъюгированных двойных связей.

Показано, что двойная связь β-ионового кольца витамина легко взаимодействует с продуктами радиолиза воды – свободным радикалом гидроксила ОН и перекисью водорода H₂O₂, окисляясь при этом дезоксидных дериватов. Эта реакция может быть частью естественного механизма детоксикации H₂O₂ и свободных радикалов гидроксилазы. Радиопротективные эффекты ретинола не только не мешают противоопухолевому действию рентгеновского излучения, но и существенно дополняют его. При этом резистентность к неопластическому процессу повышается благодаря стимуляции высокими дозами витамина иммунных реакций против опухолевых антигенов.

Способность ретинола усиливать (при определенных концентрациях и условиях) иммунологическую защиту организма является также важным моментом его радиозащитного действия. Существенная роль в его радиозащитном действии может принадлежать вызываемой им активации лимфоцитов и моноцитов в лимфе.

Некоторые авторы полагают, что механизм радиозащитного действия ретинола может быть связан с усилением процессов клеточной дифференцировки в противовес клеточному делению. Влияние ретинола на эти процессы может реализоваться на уровне рибонуклеозиддифосфатредуктазы – энзима, катализирующего превращение рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды, имеющие ключевое значение в регуляции синтеза ДНК и клеточной пролиферации. При избытке ретинола имеет место взаимодействие последней с дитиоловой группой активного центра рибонуклеозиддифосфатредуктазы.

Эта реакция имеет два важных физиологических эффекта:

1. превращение радиочувствительной дитиоловой формы энзима в более радиоустойчивую тиоацетальную;
2. подавление биосинтеза предшественников ДНК дезоксирибонуклеотидов из рибонуклеотидов. Последнее обстоятельство будет способствовать синтезу РНК и клеточной дифференцировке в противовес синтезу ДНК и клеточной пролиферации.

11.4. Каротиноиды.

Наряду с ретинолом значительный интерес в качестве радиопротекторов представляют его предшественники – каротиноиды, особенно β-каротин. Большие дозы последнего были с успехом использованы в лечении больных радиационными поражениями кожи. Преимуществом β-каротина по сравнению с ретинолом является крайне низкая токсичность даже в самых высоких дозах. Те же авторы сообщили о противоопухолевом действии каротина, что имеет важное значение для лечения отдаленных последствий радиации. Об антирадиационных и противоопухолевых свойствах каротина сообщают также А.М. Кузин М.М. Виленчик. Эти исследователи рекомендуют увеличить потребление продуктов, богатых каротиноидами (β-каротином), с целью уменьшения риска радиационного и спонтанного канцерогенеза. Авторы подчеркивают безопасность высоких доз каротина, во много раз превышающих принятые в настоящее время для здоровья человека. Эксперименты А.М. Кузина и М.М. Виленчика на мышах и крысах, а также испытания, проведенные в США на добровольцах, показали, что употребление β-каротина в количествах, в 100

раз и более превышающих норму, не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на здоровье человека. По мнению этих авторов, даже небольшую алиментарную недостаточность β-каротина или ретинола, не ведущую к каким-либо клиническим проявлениям гиповитаминоза, следует рассматривать как фактор, повышающий чувствительность организма человека к радиации и увеличивающий канцерогенный риск.

11.5. α-Токоферол (витамин E).

Токоферол (витамин E) имеет несколько витаминных с преимущественным антиоксидантным (α, γ) и антирадикальным (γ) эффектами. Имеет хромановое ядро и боковую изопреновую цепь, погруженную в мембрану клеток, ядра, митохондрий; жирорастворимый АО фенольного типа, инактивирует АФК и органические перекиси. Как гормон через ядерные рецепторы влияет на обмен гема, убихинона. В избытке инактивирует нейтрофилы, ингибирует протеинкиназу C и дает прооксидантный эффект.

α-Токоферол, как мощный антиоксидант, казалось бы, должен быть сильным радиопротектором. Однако экспериментальные данные по профилактической активности токоферола противоречивы. Наряду с сообщениями о радиозащитных свойствах витамина имеются работы, в которых не удалось получить эти эффекты, в частности при применении мегадоз токоферола. Причина указанных противоречий заключается, очевидно, в том, что химические антиоксиданты действуют оптимально в узких дозовых пределах. Отсутствие эффекта и даже отрицательное действие мегадоз токоферола обусловлено образованием из него радикала, способствующего развитию свободнорадикального окисления. Отсутствие защиты при использовании высоких доз токоферола объясняют, кроме того, не только тяжестью острой лучевой болезни (дозы более 5Гр), но и возможной радиосенсибилизацией вследствие дефицита селена – незаменимого фактора питания, тесно связанного с токоферолом. В клинической практике рекомендуют применение умеренных доз токоферола, а в некоторых случаях – его комплекса с селеном. Эту точку зрения поддерживают и другие исследователи. Повышение выживаемости получено при парентеральном введении токоферола крысам сразу же после облучения, при этом противолучевой эффект препарата связывается с усилением иммунного ответа либо с ускорением восстановления костного мозга.

Методом электронной микроскопии показано, что введение токоферола через 1 сут – 9 мес. после общего (4 – 5Гр) или локального (9 – 30Гр) облучения приводило к снижению или исчезновению в клетках эндотелия сосудов мембранных дефектов типа миелоноподобной трансформации и усиливало репаративное обновление эндотелиоцитов, рост аутофагосом и лизосомальных телец. Полученные данные могут указывать на существенную роль процессов перекисного окисления липидов не только в механизмах первичного радиационного повреждения эндотелия, но и в развитии отдаленных последствий лучевого поражения, хотя антиоксидантный эффект токоферола имеет наибольшее значение в ранний период после облучения. Защитное действие токоферола на систему гемостаза подтверждается сохранением у получивших этот витамин и затем облученных в дозе 8Гр крыс способности активно синтезировать антиагрегационную субстанцию на протяжении всего периода на-

блюдения. Чрезвычайно интересным фактом представляется ослабление канцерогенных последствий радиации при применении токоферола из расчета 5 – 50 мг на 100 г массы тела.

11.6. Селен.

Селен – микроэлемент, входит в состав глутатионпероксидазы, превращающей с участием глутатиона органические перекиси в спирты; содержится в ядерных белках.

Ведущий механизм биологического действия селена, его неорганических и органических соединений - антиоксидантная активность селена, его ионов и соединений показано в большом числе исследований. Селен стимулирует превращение метионина в цистеин и синтез глутатиона, что также способствует общему увеличению АО-потенциала организма и детоксикации липопероксидов. Избыток глутатиона, как и других АО (витаминов Е, С, А, убихинона), частично ослабляет дефицит селена. Именно высокая АО-активность способствует защите от токсического действия кислорода под давлением, придает ионам и соединениям селена способность противолучевой защиты, более высокую, чем тиоловых соединений. АО – активность селено – L – метионина (10 – 100 мкг/кг) в эксперименте на крысах коррелирует с противолучевым эффектом, со снижением уровня продуктов пероксидации в облученном организме. Селен, добавляемый в корм мышей в виде органического соединения (1 – 2 мкг в сутки на мышь), увеличивает выживаемость после УФ и гамма-облучения и отравления канцерогеном афлатоксином В1. Селен в малых и средних дозах осуществляет эффективную АО-защиту митохондрий, в том числе на фоне дефицита глутатиона, более сильную, чем а-токоферол. АО-активность селена лежит в основе его гепато- и кардиозащитного действия, также при участии глутатиона. Селен защищает белки от атаки пероксинитрита, сопровождающейся нитрованием тирозина в их составе. Существует взаимосвязь и взаимозаменяемость (частичная) селена и других АО-мембранопротекторов в защите плазматических и митохондриальных мембран от атаки свободных радикалов и пероксидации. Следует особо отметить, что селен, подобно цинку, и в отличие от других металлов с переменной валентностью, ведет себя как АО и почти никогда - как прооксидант.

Уровень селена в крови и тканях человека является функцией его содержания в пищевых продуктах и питьевой воде, в растениях, почвах, а исходно - в горных породах. В наибольших количествах селен содержится в морепродуктах (моллюсках, ракообразных, рыбе, водорослях), печени, почках (0,4 – 1,5 мг на 1 кг сырой массы); в мясе – 0,1 – 0,4, молоке 0,1 – 0,3; в зерне и зернопродуктах (хлебе) – 0,8; во фруктах и овощах менее 0,1 мг/кг; много селена в пивных дрожжах. Среди овощей относительно богаты селеном чеснок, лук, капуста и другие крестоцветные, особенно брокколи.

12. Фитоадаптогены.

В 1957 г. Брехман высказал концепцию о биологическом действии адаптогенов растительного происхождения (фитоадаптогенов) способных регулировать гомеостаз путем стимулирующего и тонизирующего действия на человека. Используя

экстракты женьшеня и элеутерококка (лигиановые глюкозиды). Он показал, что оба препарата при длительном скормливании крысам и мышам обладали защитным действием (13 – 30%) от острого и хронического облучения. По данным Rogozkina, пероральное или подкожное введение мышам в течение 7 – 10 сут до общего однократного облучения их в летальной дозе 5Гр. Это вызывало повышение выживаемости на 20%. Важная особенность действия фитоадаптогенов – регуляция ими активности головного мозга, выражающаяся в нормализации реакций возбуждения и торможения, оптимизации процессов обучения и запоминания и восстановление ряда биохимических нарушений, в том числе обмена биогенных аминов.

Возрастание реактивности центральной нервной системы сопровождается активизацией нейрогормональной регуляции функций внутренних органов, главным образом кроветворной системы и повышением точности динамической коррекции гомеостаза. Вместе с тем известно, что стимуляция образования биогенных аминов под влиянием фитоадаптогенов может способствовать возрастанию радиорезистентности животных. Есть также данные, что фитоадаптогены часто не способны оказывать защитное действие на животных, облучаемых в высоких летальных дозах. Так, экстракт из корня женьшеня теряет свою эффективность при облучении мышей уже в дозе 6Гр. Другие отечественные фитоадаптогены, получаемые из лимонника (полиметоксифенолы), заманихи и аралии меньчжурской (глюкозиды), не защищают крыс, облученных в дозе 7Гр. Лишь препараты, выделенные из некоторых высоко радиорезистентных растений, проявляют противолучевую активность при острой лучевой болезни. Например, экстракт из среднеазиатского растения логохилус опьяняющий, отличающийся высоким содержанием сбалансированных природой микроэлементов, антиокислителей, антирадикальных веществ и заметно повышающий эндогенный фон радиорезистентности, способен защищать лабораторных животных от острого облучения. В целом радиозащитное действие многих фитоадаптогенов наиболее хорошо проявляется при невысоких дозах облучения, вызывающих нарушения иммунного гомеостаза животных. Несмотря на свою невысокую эффективность (ФИД=1,25), препараты привлекают внимание рядом своих качеств: они нетоксичны, могут быть использованы в качестве пищевого вещества при хроническом облучении и многократном приеме, способны повышать общую неспецифическую резистентность организма.

12. ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Радиопротекторы нашли широкое применение в клинике при лучевой терапии рака. В целях радиационной стерилизации опухолей иногда используют локальное облучение в столь высоких дозах, что они могут вызвать лучевые нарушения в организме пациента. Поэтому для защиты организма применяют радиопротекторы, избирательно защищающие неповрежденные опухолью ткани.

Эти препараты используют в сочетании с радиосенсибилизаторами, усиливающими чувствительность самой опухоли к облучению, что позволяет стерилизовать раковую ткань уже при меньших дозах ионизирующей радиации.

Помимо препаратов при лучевой терапии применяют также метод создания специальных кислородных режимов, основанный на использовании известного в ра-

диобиологии кислородного эффекта, связанного с тем, что радиация становится менее эффективной при облучении клеток и организма в условиях гипоксии, то есть в условиях пониженного содержания кислорода (см. рис. 2, II рис. 3).

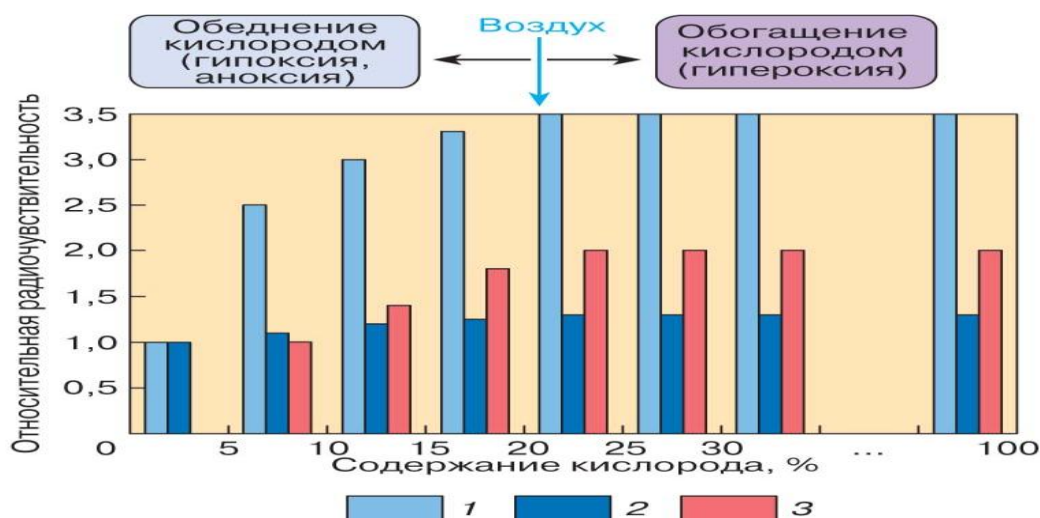


Рис. 3. Зависимость радиочувствительности биологических объектов от содержания кислорода в окружающей среде: 1 - одиночные клетки, 2 - клетки раковой опухоли, 3 - организм животных. За единицу рад и о чувствительности принята ЛД₅₀: при облучении клеток в аноксии (0% O₂) или животных в гипоксии (5% O₂)

При снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе здоровые ткани обедняются кислородом в большей степени, чем опухолевые. Газовая гипоксия оказывает дифференцированное действие: организмопухоленоситель приобретает большую устойчивость к облучению, чем сама опухоль. Известно, что человек, находящийся в покое, способен нормально дышать некоторое время при снижении содержания кислорода до 10% (вместо 21% в обычном воздухе). Вдыхание в течение 10-15 мин (непосредственно перед и в процессе облучения) газовой смеси с 8 – 10% -ным содержанием кислорода уже приводит к значительному повышению эффективности лучевой терапии. Дифференцированное действие газовой гипоксии позволяет повышать дозу облучения некоторых опухолей и применять метод гипоксирадии в клинике.

14. ВЫВЕДЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

К особым способам защиты от лучевого поражения относят мероприятия по ускорению выведения из организма радионуклидов, поступивших в него и находящихся в органах и тканях. Инкорпорированные в организм радионуклиды приводят к так называемому внутреннему облучению, имеющему некоторые особенности по сравнению с внешним облучением, при котором источник излучения действует на организм, находясь во внешней среде. В частности, при внутреннем облучении опасность представляет не только легко проникающая гамма-радиация (как и в случае внешнего воздействия), но и бета- и особенно альфа- излучения, менее проникающие в организм при внешнем облучении. При внутреннем облучении лучевые повреждения зависят также от периода полураспада радионуклида, его тканевого

распределения и скорости выведения из организма. Ускоренное выведение (декорпация) радионуклидов из организма может в большей или меньшей степени предотвратить или прервать дальнейшее облучение, и поэтому подобные мероприятия можно лишь условно рассматривать как профилактические. Кроме механических способов (частые бани, стимулирующие потоотделение, промывание желудка и кишечника) применяются и такие средства выведения, как специальная диета в сочетании с приемом слабительных и мочегонных веществ; препараты стабильных изотопов, замещающих радиоактивные; сорбенты (и комплексообразователи), связывающие радионуклиды в структуры, быстро выводящиеся из организма. Из сорбентов перспективны, например, ферроцин и полисурьмин, поглощающие соответственно цезий и стронций, используются также препараты: альгинаты (содержащие полисахариды, выделяемые из водорослей), высокоактивная целлюлоза, препараты активированного угля, сульфата бария и другие сорбенты.

Актуальным направлением современной радиоэкологии являются попытки создать противолучевые препараты комплексного действия. Так, препарат, выделенный из морских моллюсков, - мидий МИГИ-К (мидийный гидролизат, кислотный) не только сорбирует и выводит из организма радионуклиды, но и обладает антиокислительной активностью адаптогена, стимулируя общую устойчивость организма к радиационно-химическим воздействиям. Недавно удалось обнаружить также, что обработанные эфирами пектины, применяемые в качестве пищевых добавок, способны выводить из организма цезий, плутоний и америций.

При выборе препаратов для выведения радионуклидов из организма важно учитывать многие факторы, касающиеся физико-химических свойств и миграции радиоактивных веществ. Основными из этих факторов являются:

- ❖ путь первичного поступления в организм (органы дыхания, желудочно-кишечный тракт или кожный покров);
- ❖ динамика распределения радионуклидов в органах и тканях, концентрация их в критических структурах и естественное выделение;
- ❖ продолжительность внутреннего облучения, зависящего от периода радиоактивного полураспада и динамики биологического выведения радионуклидов;
- ❖ величина дозовых нагрузок на облучаемые органы и ткани;
- ❖ патологические последствия внутреннего облучения для всего организма.

Мероприятия по выведению радионуклидов из организма заключаются в прерывании внутреннего облучения на какой-то его стадии. Однако более эффективный метод защиты - это, разумеется, не прерывание, а предотвращение облучения. К числу мер подобной профилактики относят йодный метод.

Попавший в организм радиоактивный йод концентрируется в щитовидной железе и способен вызывать в ней серьезные нарушения структуры и функции вплоть до образования раковой опухоли. В противоположность радиоактивному йоду его стабильный изотоп жизненно важен в качестве микроэлемента, необходимого для синтеза гормонов щитовидной железы. Суточное потребление взрослым человеком стабильного йода в дозе 3 мг вызывает насыщение им щитовидной железы, которая при этом теряет способность поглощать новые порции йода. Понятно, что попадающий позже в кровь радиоактивный изотоп йода не способен поглощаться щитовидной железой и быстро выводится из организма. На этом и основан принцип йод-

ной профилактики - предварительное насыщение щитовидной железы стабильным йодом предотвращает поступление в нее радиоактивного йода.

15. Современная концепция радиозащитного питания

Среди трех основных путей поступления радионуклидов в организм человека (ингаляционный, алиментарный, кожный) алиментарный путь имеет первостепенное значение.

В первые 20-40 дней после аварии критическими продуктами питания были молоко, свежие овощи, ягоды. В этот период самую большую радиозащитную угрозу организма людей представлял йод – 131, который определял 60-70% дозы внутреннего облучения. Содержание его в молоке достигало 37-370 кБк/л, в свежих овощах – 27-300 кБк/л, в клубнике – 50-215кБк/л. Через 40 дней на часть йода – 131 в молоке приходилось 30-40% общей радиоактивности, а на первое место вышли радионуклиды цезия, содержания которых в молоке северных районов Житомирской, Киевской и Ровненской областей достигал 4 кБк/л.

Степень радиоактивности загрязненного мяса была несколько меньшей. Содержание цезия – 137 в этом продукте определялось 0,1-0,8 кБк/л и было самым высоким в мясе диких животных (кабанов, лосей, коз). В пресноводной рыбе, в зависимости от отдаленности от ЧАЭС, содержание цезия было 0,1-0,7 кБк/л. К августу 1986г. радиоактивный йод-131 полностью распался. Уменьшилась значимость рутения, бария, церия.

Начиная с 1989г, 95-98% дозы внутреннего облучения у людей, которые проживают на загрязненной территории формировались за счет цезия-134 и цезия-137, 3-4% - за счет стронция – 90, все другие радионуклиды представляли не более, чем 1-2%; их часть в дальнейшем уменьшилась за счет распада.

На счастье, плотность загрязнения плутонием сельскохозяйственных угодий за пределами 30 - километровой зоны незначительна (не более, чем 8,7 кБк/л). Кроме того, в системе грунт-растение соединения плутония малоподвижны, абсорбция в пищеварительный тракт не более 0,01-0,003%. Поэтому радионуклиды плутония не представляют значительной угрозы как загрязнители пищевых продуктов. Таким образом через 25 лет после аварии главными дозообразующими нуклидами, которые поступаю с продуктами питания, являются цезий-137, и стронций-90.

Известны 18 радиозотопов стронция. Большинство из них короткоживущие, лишь четыре радионуклида имеют период полураспада от 1 дня до 2-х месяцев, и один, наиболее распространенный – стронций - 90 – более 29 лет.

Попав в пищеварительный тракт, стронций быстро всасывается в кровеносное русло (на 20-70%). Всасывание его зависит от вида, возраста, физиологического состояния и характера питания животного или человека. У взрослого человека стронций абсорбируется на 20-30%, у детей в зависимости от возраста всасывание радионуклида достигает 30-50%. В случае недостатка кальция и белка в рационе питания всасывание изотопа может повышаться до 50-60% у взрослых и до 60-100% – у детей.

Независимо от пути и режима поступления в организм, растворимые соединения стронция избирательно накапливаются в костях. В мягких тканях задерживается меньше, чем 1% стронция – 90. Накапливаясь в костной ткани, он практически не выводится из организма.

Содержание радионуклида в урожае сельскохозяйственных культур может существенно отличаться. Наиболее интенсивно он накапливается в бобовых растениях. Стронций содержится в семенах, плодах, корнеплодах в значительно меньшем количестве, чем в других частях растения (листьях, стеблях). В растительных продуктах 50-80% Sz-90 входит во фракцию гемицеллюлозы и крахмала, 6-40% пребывает в легкорастворимой форме. У животных в период лактации значительное количество Sz-90 выводится с молоком. Переход Sz-90 из рациона птицы в яйцо составляет 39-600 суточного поступления при этом до 96% стронция сосредоточено в скорлупе, 3,5% - в желтке и 0,5% - в белке.

Особенную угрозу Sz-90 представляет для детей, в организм которых нуклид поступает с молоком, мясными и зерновыми продуктами. Наибольшую биологическую угрозу представляет цезий – 137.

Свойства цезия аналогичны таковым калия, подобно калию он активно включается в биологический круговорот, мигрирует по биологическим цепочкам и достигает организма человека. Источником поступления цезия в организм человека чаще являются продукты питания, животного происхождения – молоко, мясо, яйца.

Современная концепция радиозащитного питания базируется на трех основных положениях: 1) максимально возможное уменьшение поступления радионуклидов с пищей; 2) торможение процесса абсорбции и накопления радионуклидов в организме и 3) соблюдение принципов рационального питания.

Уменьшения поступления радионуклидов в организм с пищей можно достичь путем снижения их содержания в продуктах при помощи различных технологических или агрозоотехнических приемов, а также моделированием питания, т. е. использованием рационов, содержащих их минимальное количество. Этого можно достичь путем потребления «чистых» продуктов, или замены очень загрязненных продуктов на менее загрязненные, или освобождением продуктов от радионуклидов.

Молоко, сливки, кисломолочные продукты способны аккумулировать радионуклиды. Основная часть их соединяется с белками и содержится в белково-липидных оболочках. Поэтому содержание радиоактивного стронция – 90, цезия – 137 более низкий в молочных продуктах с высоким содержанием жиров и низким белков, и наоборот. При производстве из молока кисломолочных продуктов образуются маслянка и сыворотка, в которых остается основная часть радионуклидов, которые содержатся в молоке. Поэтому, перед употреблением их необходимо специально обработать осадителем радиоактивных веществ. Так можно извлечь до 90% стронция -90.

При производстве сливок много радиоактивных веществ (стронций, цезий) переходит в маслянку. Промывание сливок водой, а затем обезжиренным молоком, которое не содержит радионуклидов, позволяет почти в 10 раз уменьшить в них содержание радиоактивных веществ. При производстве топленого сливочного масла удается извлечь почти все белковолецитиновые оболочки, а с ними и радиоактивные вещества. Сыры из жирного и обезжиренного молока имеют большое содержа-

ние белков, которые концентрируют радионуклиды, особенно прочный комплекс с белками образует стронций – 90. Сыры, изготовленные наиболее распространенным сычужно-кислотным способом, содержат больше радионуклидов, чем изготовленные кислотным способом. При последнем способе производства сыров из молока извлекают более 90% изначального содержания цезия – 137.

Мясо способно фиксировать радиоактивный стронций. При этом в костях его концентрация может быть в 1000 раз более высокой, чем в мышечной ткани. Исследования показали, что при варке мяса в бульон переходит около 80% цезия - 137, а стронция - 90 – сотые части процента. Особенно это важно в связи с тем, что для приготовления первых блюд используют до 30% суточного потребления мяса.

Концентрация цезия – 137 в жировой ткани в 4-10 раз ниже, чем в мышечной. В перетопленном сале его в 20 раз меньше, чем в сыром, поэтому топленые жиры могут содержать мало радионуклидов при высоком их содержании в мясе. Молоко с повышенным содержанием радионуклидов используют для производства масла, сыров сычужных и сухого сгущенного молока при условии дальнейшего длительного хранения. Яйца больше всего радионуклидов накапливают в скорлупе, из которой при варке они могут переходить в съедобную часть, что обязательно необходимо учитывать при употреблении их в еду. Картофель с содержанием радионуклидов более низким от установленного уровня, используют после тщательного промывания водой с дальнейшей очисткой. Зеленые овощи – салат, шпинат и раннюю капусту – в случае установления завышенных уровней радионуклидов в продажу не допускают, их утилизируют на месте. Огурцы и помидоры с незначительной степенью загрязненности можно использовать только после удаления верхнего шара плодов.

Ягоды (черная смородина, крыжовник, черника), которые растут в зонах радиоактивного загрязнения, значительно поглощают радионуклиды и поэтому употреблять их в еду нельзя. Перерабатывать на компоты, варенье, джемы их также не следует, поскольку содержание радионуклидов в этих продуктах переработки не изменяется.

Содержание радионуклидов в продуктах питания значительно уменьшается во время соответствующей технологической и кулинарной обработки. В домашних условиях необходимо снимать с овощей верхние листья, хорошо мыть овощи, фрукты, ягоды в проточной воде и чистить; грибы, лесные ягоды вымачивать в холодной воде 2-3 часа, а в условиях повышенного загрязнения радионуклидами варить, поскольку часть радионуклидов, а также нитратов и тяжелых металлов переходит в отвар. Предварительное замачивание содействует снижению активности радионуклидов например, в моркови – 30%, столовой свекле – 29%, яблоках – на 39,8%, кабачках – на 17,8%, тыкве – на 20,9%.

Радионуклиды, поступившие внутрь организма, особенно накапливающиеся в отдельных органах, длительно, иногда годами и десятилетиями являются источником ионизирующего облучения. Поэтому в таких случаях предварительное применение радиопротекторов, даже наиболее длительно действующих, бессмысленно. В этих условиях профилактика может преследовать другую цель: не допустить всасывания радионуклида внутрь организма. Так, в связи с избирательным накоплением радиоактивного ¹³¹I щитовидной железой целесообразно обеспечить поступление стабильного йода путем ежедневного применения 5—6 капель 5 % раствора йода спир-

тового или раствора калия йодида 1—3 раза в день, пока существует опасность проникновения его в организм (в первые 40 дней после аварии).

Всасывание радионуклидов зависит от состояния питания. При поступлении ^{90}Sr с пищей основное количество его в желудке переходит в растворимое состояние, независимо от исходных форм радионуклида в пищевом продукте. Получены данные об одинаковом усвоении ^{90}Sr из молока и хлеба. Радиоактивный, йод также одинаково усваивается независимо от формы его нахождения в пищевых продуктах. В желудке радионуклиды находятся в «свободном» состоянии, не взаимодействуют с химическими компонентами химуса. Этим создаются относительно благоприятные условия для поглощения (связывания) их радиозащитными веществами. В кишечнике вследствие преимущественного связывания радионуклидов белками кишечного сока и желчи доступность их радиозащитным веществам снижается. В связи с этим можно полагать, что поглощение радионуклидов, связанных с белками, будет в основном определяться способностью их к адсорбции белками. Йод, в отличие от других продуктов деления тяжелых ядер, слабо взаимодействует с белками желчи и кишечного сока, а это косвенно свидетельствует о его высокой подвижности и возможной доступности для радиозащитных препаратов.

Изучено влияние различных пищевых продуктов и пищевых добавок на абсорбцию радионуклидов в пищеварительном канале. Показано, что дубящие вещества, богатые танином, не влияют на резорбцию ^{90}Sr в пищеварительном канале. Активированный уголь, широко применяемый в лечебной практике как адсорбент при различных пищевых отравлениях, оказался неэффективным в качестве средства поглощения ^{90}Sr , ^{238}U , ^{210}Po , продуктов деления урана. Не эффективными как средства, уменьшающие всасывание радиоактивного стронция в кишках, оказались яичный белок, крахмал, агар, карбоксиметилцеллюлоза.

Эффективны соединения, механизм действия которых основан на различных видах сорбционных взаимодействий и их комбинаций (так называемые энтеросорбенты). В отношении ^{204}Te наиболее эффективными в среде желудка и кишечника оказались сильнокислотные катионы (КУ-2, дауэкс-50, амберлит-120), активированный уголь и силикагель. Эффективными сорбентами радиоактивного цезия являются ферроцианиды, альгинаты. Высококислотные целлюлозы эффективно поглощают радиоактивный стронций в пищеварительном канале. В последние годы выполнены работы, посвященные изучению специфической активности препаратов, предназначенных для предотвращения всасывания в пищеварительном канале радионуклидов цезия и стронция. Показана эффективность берлинской лазури и ферроцина. Применение ферроцина уменьшает всасывание радиоактивного цезия на 70—88 %, Установлено, что альгинат натрия уменьшает всасывание стронция (на 30—70 %) и отложение его в организме (примерно в 3,4 раза). Показано, что альгинат натрия, добавленный в молоко, в 6 раз снижает абсорбцию в пищеварительном канале радиоактивного стронция, принятого с молоком. Предполагается, что поглощение альгинатами радиоактивного стронция из жидких продуктов происходит более эффективно, чем из твердых. Установлена способность соединений алюминия связывать радиоактивный стронций (на 50%). Показан умеренный эффект фосфата (в виде глицерофосфата) в связывании радиоактивного стронция в пищеварительном канале человека (на 23 %). Всасывание радиоактивного стронция в пищеварительном кана-

ле существенно зависит от того, поступает ли радионуклид натощак или на сытый желудок. При наличии пищи в желудке всасывается 20—30 % радиоактивного стронция, при введении его натощак (после 12-часового голодания) абсорбция радионуклида повышается в 2—3 раза. Наличие пищи в желудке способствует временной задержке эвакуации радионуклидов в нижележащие отделы кишечника и замедлению скорости всасывания их в кровь. Тем самым создаются условия для некоторого продления времени эффективного действия защитных препаратов. Поэтому при обследовании пострадавших рекомендуется собрать соответствующие сведения о времени приема пищи и характере съеденного.

С конца 50-х годов прошлого столетия начался поиск средств, которые блокируют абсорбацию радионуклидов в пищеварительном тракте и (или) ускоряют выведение их из организма. Изучены все питательные вещества: белки и отдельные аминокислоты, жиры, и жирные кислоты, простые и сложные углеводы, в том числе пищевые волокна, пектины, гемицеллюлоза, фитаты, лигнин; все макро- и микроэлементы, витамины и провитамины, фитонциды; комплексоны, хелаты, цеолиты, глины, уголь, многие лекарственные растения. Установлено, что в условиях длительного поступления радионуклидов в организм, возможность применения блокаторов ограничена. Так, использование полисурьмина, вокацита, адсобара допустимо только в случае острого отравления радионуклидами стронция. Это же касается и некоторых лекарственных средств (активированного угля, слабительных средств и т.д.). Потому интенсивный поиск радиозащитных средств среди продуктов питания и растительных препаратов.

В проблеме минимизации лучевых нагрузок населения, которое проживает на загрязненных радионуклидами территориях, основное значение имеет снижение уровня контаминации продуктов питания и ограничение всасывания их в пищеварительном тракте.

Меры по снижению всасывания, накопления и ускорения выведения радионуклидов являются сложными, иногда малоэффективными, но внедрять их необходимо.

Эти меры реализуются в двух направлениях:

1. Обеспечение сбалансированного состава рациона, прежде всего белкового (особенно белков животного происхождения, углеводного (клетчатка, пектины), минерального (кальций, фосфат, калий, железо, йод, кобальт, медь, цинк) и витаминного (ретинол, бета-каротин, токоферол, кислота аскорбиновая, цианокобаламин).
2. Использование препаратов, продуктов питания и добавок, которые снижают абсорбацию и накопление радионуклидов (сорбентов, комплексонов, а также средств, которые ускоряют их выведение (декорпорантов).

Использование этих средств не должно быть бесконтрольным. В случае длительного их использования такие средства должны отвечать более жестким требованиям, нежели в случае кратковременного использования. Они должны быть достаточно эффективными, удобными в употреблении, экономичными, при длительном использовании – не нарушать минеральный обмен и обмен других веществ. Выбранное средство не должно быть токсичным при длительном использовании, либо таким, чтобы риск от его использования был ниже, чем от возможных последствий облучения.

Исследована эффективность различных препаратов (калия, железа, гексацианоферрата, альгината натрия и кальция, бария сульфата, кальция фосфорнокислого), пищевых веществ (белков, углеводов, витаминов, солей калия, кальция, фосфора), различных пектинов и пищевых волокон натуральных продуктах (фруктовых и ягодных соков, хлебобулочных изделий, продуктов из морских водорослей, из мидий и т. д. а также специальных пищевых продуктов, которые содержат препараты-блокаторы всасывания радионуклидов цезия и стронция (калий, железо, гексацианоферрат, альгинаты, пищевые волокна, пектины, и т.д.). Ассортимент таких продуктов очень широкий – мясные и плодоовощные консервы, колбасы, хлебобулочные, кондитерские изделия, молокопродукты.

Установлено, что из всех исследованных препаратов- блокаторов всасывания цезия-137 – самым эффективным является ферроцин (калия железа гексацианоферрат.) Химические названия активного вещества – берлинская лазурь, железисто-синеродистое железо.

Этот препарат был испытан в острых и хронических (на протяжении всей жизни животного) экспериментах на крысах, а также в клинических и натуральных наблюдениях на людях. В случае включения препарата в состав пищевого продукта эффективность его не только не снижается, но и несколько увеличивается благодаря увеличению возможной площади контакта препарата и цезия. Оптимальная доза препарата – 50мг в сутки для крысы и 3 г в сутки для человека – обеспечивает 95-99% снижение всасывания цезия (профилактическое использование) и 3-х разное ускорение выведения радионуклида (лечебное использование).

Всесторонне изучены соли альгиновой кислоты (альгинат натрия из ламинарии беломорской, японской, из ризоидов ламинарии японской, костарии ребристой, цистоциры, альгинат кальция из ламинарии беломорской, японской, экваториальной) как блокаторы или декорпораторы стронция и цезия. Добавка альгинаторов к тесту (0.5 – 2.0% к массе муки), молочных, кондитерских изделий, мясорастительных, фруктовых консервов (0.5 – 2.5%) улучшает физико-химические свойства готового продукта и обеспечивает 2-3 разное снижение всасывания радиоактивного стронция. Результаты исследований свидетельствуют о том, что оптимальной дозой альгината натрия, которая не нарушает обмен аналога стронция-кальция – является суточное употребление 6-8г (для взрослого человека). Такое количество альгината натрия уменьшает всасывание стронция – 90 в 3-3.5 раза, а доза в 20г обеспечивает – 5-7 разную "защиту". Вязкость, способность к гелеобразованию, абсорбция радионуклидов и тяжелых металлов, хорошая технологичность альгинатов определяет использование их (продуктов с ними) в питании населения, которое проживает на экологически загрязненных территориях.

Известно, что дефицит кальция в рационе животных и людей ведет к увеличению всасывания и накопления в организме радионуклидов стронция. Так, в случае нормального обеспечения лабораторных животных кальцием всасывание стронция становится 20-30% от количества поступившего в кишечник, в случае его дефицита – 60-70%.

Включение в рацион повышенных количеств этого элемента (в 1,5-2р выше нормы) способствует уменьшению всасывания и увеличению выведения стронция на 30-40%. Основные источники кальция, особенно для детей – молоко и молочные

продукты. Для обеспечения суточной потребности человека в кальции необходимо употреблять не менее, чем 500мл коровьего молока либо кисломолочных продуктов. Поэтому, в состав разрабатываемых продуктов питания включали такие источники кальция, как молоко, морскую капусту, кровь, печень. Использование обогащаемых кальцием продуктов в ходе эксперимента снижало усвоение стронция – 85.

Кроме этого, эти продукты обогащают рацион полноценным белком, что повышает общую резистентность организма и уменьшает накопление радионуклидов.

Соли калия, как известно, играют важную роль во внутриклеточном обмене, в регуляции водно-солевого обмена, осмотического давления, необходимых для нормальной деятельности мышц, миокарда. Калий способствует выведению из организма воды и натрия, активизирует ряд ферментов. В случае его дефицита увеличивается накопления в организме радионуклидов цезия. Результаты исследований свидетельствуют, что использование в рационе плодово-овощных блюд препятствует накоплению этого радионуклида и ускоряет его выведение с мочой. Поэтому, в рацион населения, проживающего на загрязненных территориях, обязательно следует включать достаточное количество продуктов-носителей калия: овощей, фруктов, сухофруктов, соков с мякотью, морской капусты, гороха, фасоли, картофеля. Содержание калия в суточном рационе должен быть не ниже 4г в сутки.

Среди средств индивидуальной защиты от накопления радионуклидов в организме важное значение придается использованию в питании населения веществ, обладающих радиозащитным действием. При этом предпочтительно применение пищевых веществ естественного происхождения или близких к таковым по своей химической структуре, не обладающих побочным влиянием на организм и проявляющих достаточно выраженный радиозащитный эффект. К числу таких пищевых веществ относятся пектины — органические соединения, способные образовывать в присутствии органических кислот и Сахаров гель (желе). Основой этих соединений является полигалактуроновая цепь, состоящая из остатков ангид-рогалактуроновой кислоты. Отдельные звенья цепи — остатки галактуроновой кислоты могут быть либо этери-фицированы метиловым спиртом, либо часть атомов водорода карбоксильных групп может быть заменена в них катионами металлов. Наличие в пектиновых веществах свободных карбоксильных групп галактуроновой кислоты обуславливает их свойство связывать в пищеварительном канале ионы металлов с последующим образованием нерастворимых комплексов (пектинаты, пектаты), которые не всасываются и выводятся из организма. Следовательно, пектины относятся к комплексообразующим соединениям (комплексоны, хелаты), основное свойство которых — способность образовывать стойкие, мало диссоциирующие комплексоны со многими двухвалентными и трехвалентными тяжелыми металлами и редкоземельными элементами, а также их солями. При формировании таких комплексов в организме они относительно быстро выводятся с мочой. Защитное действие пектинов объясняется также тем, что они вместе с другими пищевыми волокнами улучшают перистальтику кишечника, способствуя более быстрому выведению металлов с калом. Эти свойства пектиновых веществ позволили использовать их в профилактическом питании.

Таблица. Содержание пектинов в плодовоягодных соках, г/100мл
(И.М. Трахенберг, 1986)

Сок	Содержание пек- тина	Сок	Содержание пек- тина
Красносмородиновый	0,436	Персиковый	0,445
Черносмородиновый	0,657 – 0,077	Апельсиновый	0,03 – 0,37
Крыжовниковый	0,652 – 2,25	Айвовый	0,332
Из шиповника	0,242	Малиновый	1,22
Черничный	0,429	Клюквенный	1,3
Брусничный	0,388	Виноградный	0,11 – 0,152
Вишневый	0,09 – 0,98	Клубничный	1,63
Абрикосовый	0,335	Яблочный	0,43 – 1,2

лиц подвергающихся в условиях производства воздействию токсичных элементов, что регламентировано «Методическими рекомендациями по организации профилактического питания рабочих, контактирующих с тяжелыми металлами», утвержденными МЗ СССР (№ 3084—84), а также Инструкцией по профилактическому применению пектиновых веществ в условиях радиоактивного загрязнения, утвержденной МЗ УССР 12.12.86. Экспериментальные исследования показали, что при введении в пищеварительный канал радиоактивного ^{90}Sr пектин связывает его и уменьшает всасывание и отложение в костях скелета.

Пектиновые вещества содержатся в плодах, овощах, корнеплодах и других продуктах растительного происхождения в количестве 0,5—3,8 % (табл. 66, 67). Наиболее богаты пектинами свекла столовая, редис, морковь, перец сладкий, тыква, баклажаны, яблоки, абрикосы, айва, вишни, сливы, груши, цитрусовые. Высоким содержанием пектинов характеризуются также фруктовые и овощные соки с мякотью (яблочный, морковный, яблочно-морковный, яблочно-клюквенный, айвовый, персиковый, томатный), фрукты и ягоды, протертые с сахаром (яблоки, клубника, крыжовник, слива, смородина) и др. (табл. 68).

Основным сырьем для промышленного производства пектина служит свекольный жом и яблочные выжимки. Выпускаемый сухой пищевой пектин представляет собой порошок сероватого или буроватого цвета, без запаха, набухающий в воде с образованием студенистой массы. Содержание чистого пектина в порошке колеблется от 16 до 25 %. Готовые плодовоовощные консервы, обогащенные – пектином (перец резаный с овощами, икра баклажанная), фруктовые пюре, напитки кисели, сиропы, рекомендуемые для профилактического питания, содержат его от 2,3 до 6,4 %. С профилактической целью обогащение пектинами рационов питания взрослого и детского населения может проводиться как на предприятиях общественного питания, так и в домашних условиях. В летне-осенний период ежедневное введение в рацион салатов из свежих овощей, фруктов в значительной мере обогащает организм пектином.

С учетом длительности приема рекомендуемая суточная профилактическая доза пектина составляет для взрослых 2—4 г, для детей— 1—2 г (И. М. Трахтенберг и соавт., 1986). В ежедневный рацион питания указанное количество пектина может быть включено либо в виде готовых пектиносодержащих продуктов промышленного изготовления, либо в виде сухого порошка, добавленного в блюда после его набухания. Суточная доза пектина может быть рассчитана на одноразовый прием пищи (обед) или двухразовый (завтрак — обед, обед — ужин). При одноразовом приеме пектина его суточное количество разводят кипяченой водой комнатной температуры (1 стакан) и после набухания (через 1 ч) половину полученной массы добавляют в первые блюда (супы, борщи, рассольники) в конце варки, не допуская кипения. Вторую половину набухшего пектина добавляют в третьи блюда (кисели, желе, муссы) также в конце их приготовления. При двухразовом приеме пектина суточную дозу порошка необходимо разделить на две равные части, а затем использовать, как указано выше. Однако не следует допускать их кипения после введения набухшей массы. В домашних условиях сухой порошок пектина также можно добавлять в первые и третьи блюда в набухом виде в конце их приготовления. Как и на предприятиях общественного питания, порошок пектина можно делить на два приема или принимать в один прием.

Необходимо учитывать, что пектин, получаемый из различных растительных продуктов, обладает неодинаковыми желирующими свойствами. Сухой пектин из сахарной свеклы наиболее приемлем для добавления в блюда, поскольку его желирующая способность самая низкая, в связи с чем блюда меньше подвергаются студнеобразованию. Пектиновые вещества, содержащиеся в яблоках и айве, обладают высокой желирующей способностью. Необходимо учесть, что в продуктивном наборе для питания лиц, подвергшихся воздействию радионуклидов, содержание продуктов — источников пектиновых веществ несколько повышается: картофель — 350 г, овощи — 650 г, фрукты и свежие соки — 370 г.

Приведем для примера несколько рецептов приготовления блюд с пектином (И. М. Трахтенберг и соавт., 1986).

Таблица. Влияние биофлавоноидов на организм человека



Кисель с пектином. Навеску пектина, равную его суточной дозе (2—4 г для взрослого, 1—2 г для ребенка), замачивают в 1 стакане воды или плодово-ягодного отвара на 1 ч. Полученную массу заливают равным объемом горячей воды или отвара и доводят до кипения. Сюда же добавляют 3 г крахмала. Доводят до кипения. Охлаждают. Готовый кисель делят на две равные части и принимают в два приема.

Желе с пектином. 2—4 г пектина смешивают со 100 мл воды комнатной температуры и оставляют на 1 ч для набухания. Затем добавляют 40 мл воды, 90 г сахара и варят 4 мин. В конце варки добавляют 6—8 капель лимонной кислоты и тщательно перемешивают. Разливают в формы и охлаждают до комнатной температуры. Через 1 ч желе можно употреблять. Порция рассчитана на 2 приема.

Яблочно-пектиновый напиток: сока яблочного натурального — 470 г, пектина свекловичного или яблочного — 2—4 г, сахара-песка — 50 г, воды — 510 г. Указанное количество сухого пектина разводят в 200 г кипяченой воды комнатной температуры и после набухания (через 1 ч) добавляют к остальным компонентам напитка. При этом указанное количество воды в рецептуре напитка соответственно будет ниже на 200 г. Напиток кипячению не подлежит.

Среди средств растительного происхождения, способных оказывать и радиопротектирующее действие, особенное место занимают растительные фенольные соединения и растительные полимеры, в частности полисахариды (рис. 7). Растительные фенолы способны оказывать антиоксидантное, сосудукрепляющее, Р-витаминное и противовоспалительное действие и, таким образом, влиять на течение восстановительных процессов при радиационном воздействии. Растительные полисахариды обладают детоксицирующим и комплексообразующим действием, что способствует выведению радионуклидов из организма. В последние годы создаются природные

фито-химические комплексные препараты, содержащие флавоноиды и полисахариды, а также композиции индивидуальных флавоноидов с природными и синтетическими полимерами, способными связывать радионуклиды в биологических жидкостях и оказывать профилактическое и лечебное действие на местную и общую реакцию (Г. П. Сиваченко и соавт., 1989). Обогащение рационов биофлавоноидами способствовало снижению радиоактивности организма, уменьшению суммарного холестерина в сыворотке, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов и увеличение лимфоцитов в крови, что может быть свидетельством повышения реактивности организма (В. И. Смоляр и соавт., 1990). Кверцетин обладает комплексообразующими свойствами по отношению ко многим тяжелым металлам — свинцу, урану, ртути, титану, цирконии и др. Прочные комплексы кверцетина с металлами образуются благодаря наличию в молекуле кверцетина 3 центров комплексообразования (пяти свободных оксигрупп и карбонила). В последнее время выявлено значительное ингибирующее действие кверцетина на синтез лейкотриенов, осуществляемое путем блокирования фермента 5-липоксигеназы. Это является очень важным фактором при коррекции обмена арахидоновой кислоты с помощью кверцетина и возможности его применения как противовоспалительного средства широкого спектра действия при многих заболеваниях (Н. П. Максютин и соавт., 1989).

В настоящее время выпускаются гранулы кверцетина, в состав которых введен природный полисахарид пектин, что способствует большей, чем в порошке и таблетиро-ванной лекарственной форме, биодоступности его. Показано, что противовоспалительная активность гранул кверцетина с пектином в 4 раза превосходит таковую у кверцетина, они оказывают противоязвенное и рано-заживляющее действие при заболеваниях желудка и кишечника, повышают неспецифический иммунитет, связанный с активацией макрофагов, ускоряют репаративные процессы при радиоактивном облучении. В клинических условиях показано, что гранулы кверцетина с пектином предупреждают развитие общих и местных лучевых, реакций, способствуют нормализации обменных процессов (липидного, углеводного обменов) за счет антиоксидантных свойств, стимулируют лейко- и эритропоэз, а также ускоряют процессы регенерации при эрозивно-язвенных повреждениях пищеварительного канала. Комбинация кверцетина с пектином и поливинилпирролидоном связывает радионуклиды и способствует их декорпорации, оказывает положительное воздействие на течение общей и местной лучевой реакции (Т. П. Сиваченко и соавт., 1989).

Установлено, что такие растения, как подорожник, содержащие комплекс полимеров галактуроновой структуры со слизистыми веществами и флавоноидами, воздействуют на общую лучевую реакцию. В результате клинических испытаний лиофилизата из листьев подорожника (плантастин) показана их способность снижать повреждающий эффект, вызываемый лучевыми воздействиями.

Основанием для использования витаминов в профилактике и терапии радиационных поражений является негативное влияние их недостатка на устойчивость организма к ионизирующему излучению и усугубление их дефицита при его воздействии. Применение витаминов имеет целью восполнение их недостатка и оптимизацию выполняемых витаминами функций, присущих им и в здоровом, необ-

лученном организме. Наиболее важны специфические механизмы воздействия витаминов, связанные со способностью их инактивировать свободные радикалы и тормозить процессы перекисного окисления липидов, резко активируемые при облучении. Именно с этим механизмом может быть связано усиление повреждающего действия радиации при дефиците р-токоферола и аскорбиновой кислоты. Подобный же эффект возможен при недостаточности каротина и ретинола. Ряд витаминов эффективно используется для профилактики и лечения лучевых поражений в дозах, превышающих физиологическую потребность в 10—100 раз и заведомо превосходящих те их количества, которые необходимы для восполнения возникающего при облучении дефицита. Основанием для их применения является наличие у некоторых витаминов ценных физико-химических особенностей, придающих им радиозащитные свойства. Сюда относится способность ряда витаминов (токоферолов, каротина, аскорбиновой кислоты, биофлавоноидов, витаминов, содержащих серу, — тиамин, коферментных производных пантотеновой кислоты, биотин) вступать во взаимодействие со свободнорадикальными формами кислорода и активными продуктами радиолиза, инактивируя их. Наряду с этим коферментные производные витаминов, содержащие SH-группу, могут быть использованы для регенерации SH-групп белков, окисляющихся при облучении. Не менее ценной является способность ряда витаминов и витаминоподобных соединений, в частности биофлавоноидов, связывать радионуклиды, затрудняя их всасывание и ускоряя их выведение из организма. В некоторых случаях эти свойства непосредственно связаны со специфической функцией витамина (токоферолов, каротина) в организме, однако чаще они не имеют прямого отношения к первичному механизму действия витамина в обмене веществ, а основаны на использовании свойств его молекулы, оказывающихся ценными в облученном организме.

Применение значительных количеств аскорбиновой кислоты может быть обосновано имеющимися сообщениями о стимулирующем действии ее на иммунную систему организма. Целесообразно использование аскорбиновой кислоты в комплексе с тиоловыми соединениями, восстанавливающими дегидроаскорбиновую кислоту. Механизм положительного эффекта аскорбиновой кислоты при повышенном радиационном воздействии многогранен. Существенное значение имеет не только восполнение дефицита этого витамина в тканях облученного организма, но и нормализация зависящих от него процессов синтеза коллагена, с чем может быть связано благоприятное влияние аскорбиновой кислоты на проницаемость и прочность кровеносных сосудов. Улучшение картины периферической крови может быть обусловлено участием аскорбиновой кислоты в процессах кроветворения, механизм которого связан, возможно, с обменом фолиевой кислоты. Важнейшую роль в механизме радиозащитного действия аскорбиновой кислоты играют ее антиоксидантные свойства: способность инактивировать свободнорадикальные формы кислорода, поддерживать в восстановленном состоянии SH-группы белков и низкомолекулярных тиолов. Благоприятное влияние аскорбиновой кислоты при ионизирующем воздействии связывают с участием ее в процессах клеточного деления. - Согласно одной из гипотез, аскорбиновая кислота, блокируя гиалуронидазу, тормозит деление клеток, снижая тем самым радиочувствительность тканей. В соответствии с предположением о синергическом действии высоких доз аскорбиновой кислоты и цикличес-

ских нуклеотидов аскорбиновая кислота вместе с адреналином, вероятно, активирует аденилат-циклазу и тормозит расщепление циклоаденинмонофос-фата, являющегося активатором многих обменных процессов. Следует учитывать также стимулирующее действие аскорбиновой кислоты на иммунную систему.

В условиях радиоактивного воздействия полезен гала-скорбин (комплексный препарат галловой и аскорбиновой кислоты), способствующий нормализации энергетического обмена, уменьшению нарушений водно-электролитного равновесия, улучшению функционального состояния печени и процессов кроветворения.

Одними из первых пищевых веществ, которые получили практическое применение благодаря своим радио-защитным свойствам, оказались биофлавоноиды. Благоприятное действие биофлавоноидов в условиях ионизирующего излучения обусловлено в основном защитной стенкой сосудов, в первую очередь капилляров. Некоторые авторы считают, что этот эффект связан с воздействием биофлавоноидов на систему гиалуроновая кислота — гиалуронидаза и торможением инициированных ионизирующим излучением процессов деполимеризации основного вещества соединительной ткани. Выявлено также благоприятное влияние флавоноидов на внутриклеточные мембраны, снижение повышенной их проницаемости. Полагают, что флавоноиды стабилизируют мембраны периваскулярных тучных клеток, препятствуя выбросу вазоактивных аминов и прерывая тем самым одно из важнейших звеньев патогенеза сосудистых поражений в условиях ионизирующего излучения. Основой радиозащитного, в том числе мембраноукрепляющего действия биофлавоноидов, являются их антиоксидантные свойства, способность выступать в роли «ловушки» свободных радикалов и ингибиторов процессов перекисного окисления мембранных липидов (А. И. Кондрусев и соавт., 1990). Определенное значение в механизме положительного действия биофлавоноидов имеет и их свойство смягчать нарушения энергетического обмена, связанные с угнетением окислительного фосфорилирования в облученном организме. Биофлавоноиды особенно эффективны в сочетании с аскорбиновой кислотой, которая потенцирует их антигеморрагические свойства.

В результате современных исследований становится все более очевидным, что р-каротин может защитить фагоцитарные клетки от аутоокислительного разрушения, усилить пролиферативную реакцию Т- и В-лимфоцитов, стимулировать функции эффектора Т-клеток, повысить деятельность цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров, их способность уничтожать опухолевые клетки, а также стимулировать образование определенных видов интерлейкинов. Показано, что низкое потребление овощей и фруктов, каротиноидов ведет к повышению риска рака легких. Предполагается, что каротин выполняет свою защитную функцию без его предварительной трансформации в витамин А.

Важное значение имеет адекватное снабжение организма селеном, что обусловлено его многоплановым защитным эффектом при воздействии ионизирующего излучения (рис. 8). Наибольшее количество селена содержится в мясных и зерновых продуктах: в хлебе бобовых — 0,28 мг/кг, в мясе — 0,29 мг/кг, в твороге и сыре — 0,3 мг/кг. Овощи и фрукты его содержат меньше (0,004—0,14 мг/кг). Потребность взрослого человека в селене равна 0,4 мг/сут.

Распространенность железодефицитной анемии среди детей и женщин в контролируемых районах Полесья свидетельствует о необходимости обогащения рационов питания не только полноценным белком, аскорбиновой и фолиевой кислотами, но и микроэлементами, участвующими в процессе кроветворения (железом, медью, марганцем, кобальтом). Источником легкоусвояемых форм кроветворных микроэлементов являются многие мясные продукты, особенно печень, кровь, а также яблоки. Суточная потребность в железе мужчин равна 10 мг; женщин— 18 мг; в меди—2 мг, в марганце — 5 мг, в ко-, бальте—0,05—0,2 мг.

Широко применяется обогащение пищевых продуктов некоторыми элементами и веществами как эффективный способ получения продуктов, с повышенной биологической ценностью. Достаточно напомнить о йодировании соли в эндемичных по зобу регионах, витаминизации продуктов синтетическими витаминными препаратами, обогащении муки некоторыми аминокислотами, солями кальция, фосфора, железа, фторировании воды и др. В настоящее время создаются продукты для предотвращения всасывания радионуклидов цезия и стронция в кишках путем добавок различных веществ в рецептуру пищевых продуктов и создание на основе последних рационов питания с оптимальным содержанием веществ, снижающих всасывание и накопление в организме этих радионуклидов.

Потребность взрослого человека в селене равна 0,4 мг/сут.

Распространенность железодефицитной анемии среди детей и женщин в контролируемых районах Полесья свидетельствует о необходимости обогащения рационов питания не только полноценным белком, аскорбиновой и фолиевой кислотами, но и микроэлементами, участвующими в процессе кроветворения (железом, медью, марганцем, кобальтом). Источником легкоусвояемых форм кроветворных микроэлементов являются многие мясные продукты, особенно печень, кров, а также яблоки. Суточная потребность в железе мужчин равна 10 мг; женщин— 18 мг; в меди — 2 мг, в марганце — 5 мг, в кобальте — 0,05—0,2 мг.

Широко применяется обогащение пищевых продуктов некоторыми элементами и веществами как эффективный способ получения продуктов с повышенной биологической ценностью. Достаточно напомнить о йодировании соли в эндемичных по зобу регионах, витаминизации продуктов синтетическими витаминными препаратами, обогащении муки некоторыми аминокислотами, солями кальция, фосфора, железа, фторировании воды и др. В настоящее время создаются продукты для предотвращения всасывания радионуклидов цезия и стронция в кишках путем добавок различных веществ в рецептуру пищевых продуктов и создание на основе последних рационов питания с оптимальным содержанием веществ, снижающих всасывание и накопление в организме этих радионуклидов. Основными требованиями, предъявляемыми к таким продуктам специального назначения, являются: безвредность при длительном применении, хорошие органолептические свойства (вкус, запах, цвет, консистенция, внешний вид); высокая пищевая и биологическая ценность; возможность длительного хранения; удобство транспортирования.

Разработаны рецептуры большого количества пищевых продуктов, в которые включены ферроцин (0,1— 0,5 %), альгинат натрия пищевой (1—5 %), отдельные аминокислоты (лизин, метионин, фенилаланин), комплекс витаминов, соли кальция (сухое обезжиренное молоко, кальция фосфат), отруби как источник пищевых воло-

кон. Ассортимент продуктов довольно широк: раз личные виды хлеба (с отрубями, из плющеного зерна из обойной муки); несколько видов печенья, мармелада конфет, колбасные изделия, консервы мясные и мясо-растительные; концентрат киселя; сыры плавленые. Созданы новые пищевые композиции на основе мясного; сырья, в состав которых введены альгинат натрия ферроцин, а также морская капуста. Результаты исследования свидетельствуют о значительном увеличении при их использовании выведения из организма ^{137}Cs и ^{85}Sr , что подтверждает возможность включения радиозащитных веществ в состав пищевых продуктов, которые рекомендуются для снижения дозы накопления в организме радиоактивных веществ. Особенно перспективна в этом плане морская капуста. Ее можно использовать как составной компонент при создании многих пищевых композиций, сочетая с мясным сыром, крупами, обезжиренным молоком (В. Н. Корзун и соавт., 1990). При добавлении ферроцина по 1 г 3 раза в день в течение 10 дней (суммарная доза 30 г) период полувыведения радиоактивного цезия из организма детей, по данным измерений счетчиком излучений человека, сократился с 50,6 до 24,4 сут. Это подтверждает, что ферроцин обладает достаточно выраженной специфической эффективностью (Л. А. Булдаков и соавт., 1989).

Экспериментальные исследования Е. П. Подрушняка и соавторов (1988) показали, что биологически активный продукт «Космол», содержащий около 70 % обезжиренного молока, лактозу, лактат кальция, магний и микроэлементы, токоферол, аскорбиновую кислоту, кальциферол, при употреблении его накануне и в момент облучения способствует выведению 10—23 % радиоактивного стронция. А. П. Тарасенко (1988) показано модифицирующее действие пасты «Океан», применявшейся перед облучением, на систему репарации клетки, что повышает радиорезистентность организма, частично предотвращает лучевое повреждение клеток печени. При этом выход аберрантных митозов снижается в среднем на 30,8 %. Б. В. Охрончук и соавторы (1988) установили, что постоянное применение полисолодовых экстрактов «Полисол» и «Антигипоксин» уменьшает накопление ^{137}Cs . Радионуклидсвязывающей активностью по отношению к ^{137}Cs , помимо ферроцина и альгината натрия, обладают цитрусовый, свекловичный, яблочный низкомети-лированный пектины; а по отношению к ^{85}Sr — альгинат натрия, цитрусовый, свекловичный, яблочный низкомети-лированный пектины.

Выявлено радиозащитное действие полисахаридов микробного происхождения (А. П. Дуплищева и соавт., 1972). Показано, что три связанных с фракцией частиц полисахарида, полученных из *Saccharomyces cerevisiae*, и один растворимый полисахарид, экстрагированный из *Rhodotorula rubra*, являются эффективными радиопротекторами. При их внутривенном введении мышам за 15 мин до облучения ЛД50 возрастала в 2 раза (J. R. Maisin, G. Mattenlin, 1987).

Установлена способность спиртовых экстрактов прополиса защищать мышей от гамма-облучения (S. Scheller и соавт., 1989). Препарат женьшеня при пероральном введении мышам в течение 7—10 сут в дозах 100—150 мг/кг повышал выживаемость животных на 20 % при общем облучении дозой до 5 Гр (В. Д. Рогозкин, 1990). Сухой экстракт гречихи, вводимый перорально в течение 1—18 дней дважды в день по 1 или 5 мг/кг, повышал радиорезистентность мышей после общего облучения дозой 6,7 Гр (И. Н. Усачева и соавт., 1981). Явное снижение чувстви-

тельности мышей к тотальному облучению установили М. Pospisil и соавторы (1980) при увеличении содержания в питьевой воде калиевых и магниевых солей аспарагиновой кислоты.

Повышение радиорезистентности вызывает также длительное скормливание сухих препаратов щитовидной железы (М. Pospisil и соавт., 1975; А. Vasek и соавт., 1978). Разработками Киевского торгово-экономического института и НИИ гигиены питания показано, что добавка для колбасных изделий, содержащая ткань щитовидной железы крупного рогатого скота, обладает радиозащитными свойствами (а. с. 1515437). продукты, содержащие пигментные вещества — анто-цианы (черноплодная рябина, свекольный и виноградный сок). Это отмечает и доктор Р. Гейл в своих рекомендациях. Можно также согласиться с его рекомендациями употреблять чеснок, хрен, являющиеся источниками аскорбиновой кислоты и фитонцидов, а также препараты аскорбиновой кислоты или комплекса, включающего ретинол, витамины группы В, аскорбиновую кислоту. При выборе мясных продуктов целесообразно отдавать предпочтение мясу птицы и кроля, в котором содержится меньше жира. Среди круп следует отдавать предпочтение гречневой и овсяной крупам, так как показано их радиозащитное действие. В обеих крупах содержится большое количество полноценного белка, незаменимых аминокислот, в овсяной крупе — еще и значительное количество полифенолов, оказывающих антирадиационное действие. Из молочных продуктов предпочтительнее употреблять творог, содержащий много полноценного белка и легкоусваиваемого кальция. Соли кальция, как известно, обладают аналогичными со ^{90}Sr свойствами и поэтому могут предотвращать его отложение в костях. Овощи после тщательного мытья следует очищать от кожуры, так как радионуклиды могут накапливаться в ней. Антирадиационным действием обладает растительное масло. Полезны грецкие орехи, богатые полноценным белком и растительными жирами, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты, а также токоферолы.

В настоящее время для профилактики вредного влияния радиоактивного излучения лицам, работающим с радиоактивными веществами и ионизирующим излучением, бесплатно выдается лечебно-профилактический рацион № 1, в который включены продукты с высоким содержанием липотропных веществ (метионин, цистин, фосфатиды, витамины, полиненасыщенные жирные кислоты), улучшающих обмен веществ в печени и повышающих ее антитоксическую функцию (печень, яйца, молоко и молочные продукты, рыба и растительные масла, овощи, плоды и др.), а также продукты с высоким содержанием серосодержащих аминокислот, солей кальция (молоко, творог, сыр, кисло-молочные продукты, бобовые) и пектиновых веществ (овощи, особенно морковь, фрукты, особенно яблоки, сливы, ягоды и соки с мякотью этих продуктов).

Согласно «Перечню производств, работа в которых дает право на бесплатное получение лечебно-профилактического питания», рацион № 1 получают рабочие, занятые в производстве радиоактивных солей урана и тория, лопаритового концентрата на горнообогатительных комбинатах, переработке лопаритового концентрата, а также работающие с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений.

В условиях повышенного фона ионизирующего излучения важное значение имеет снабжение организма адаптогенами. Адаптогенами называют средства, создающие в организме состояние неспецифической повышенной сопротивляемости, т. е. ускоряющие адаптацию к разнообразным факторам среды. Адаптогены должны отвечать трем основным признакам: не оказывать заметного отрицательного влияния на организм, т. е. обладать низкой токсичностью; действовать неспецифически, т. е. защищать организм независимо от природы повреждающего фактора; проявлять нормализующее, т. е. защитное, действие на организм независимо от направленности физиологических сдвигов.

Применение адаптогенов повышает общую сопротивляемость организма к действию очень многих повреждающих агентов, в том числе и ионизирующего излучения. К числу наиболее эффективных адаптогенов относятся препараты элеутерококка колючего, женьшеня, лимонника китайского, витамины, флавоноиды, витаминно-аминокислотные комплексы, белково-витаминные комплексы, некоторые микроэлементы, особенно в сочетании с витаминно-аминокислотными комплексами, биостимуляторы, коферменты и ряд других веществ. К средствам, повышающим общую сопротивляемость организма к действию неблагоприятных факторов среды, относится также антигипоксин, приготовленный на основе полисола, полученного из солодового экстракта из проросших семян пшеницы, овса и кукурузы, содержащих макро- и микроэлементы, аминокислоты, легкоусваиваемые углеводы, белки, витамины (С, группы В, Е), флавоноиды, фитогормоны, ферменты, экстракт плодов шиповника и листьев чая (Б. В. Охрончук и соавт., 1989).

Экспертиза специальных продуктов питания с радиопротекторными свойствами свидетельствует, что реально, без изменения органолептических и физико-химических свойств нельзя включать оптимальную дозу альгинатов, ламинарии, пектинов в один продукт. Кроме того, в случае длительного употребления продуктов с радиопротекторным действием необходимо иметь достаточный набор таких продуктов, чтобы минимизировать повторяемость блюд, а также не нарушать оптимальных набор пищевых веществ.

Опыт свидетельствует, что использование таких радиозащитных средств, как альгинаты, пектины, пищевые волокна, соли кальция (в разумных пределах) не вызывает отрицания, поскольку всесторонне изучена их безвредность как в опытах на животных, так и в наблюдениях на людях, которые традиционно употребляют их на протяжении всей жизни. Пищевые волокна, пектины, альгинаты способны не только снизить инкорпорацию радионуклидов, но и риск возникновения запоров, дивертикул, полипоза и рака толстой и прямой кишки, геморроя, атеросклероза, сахарного диабета, желчнокаменной болезни.

В то же время избыточное употребление пищевых волокон и пектина ведет к процессам брожения в толстом кишечнике, усиленного газообразования с явлением метеоризма, ухудшение усвоения белков, жиров, кальция, железа и других минеральных веществ. Рекомендуют употреблять пищевых волокон не более 25-30г в сутки, пектинов – 2-3г в сутки, альгинатов – 6-10г в сутки.

Второе использование калия железа гексацианоферрата как в виде лекарственного препарата, так и в составе продуктов питания необходимо решать индивидуально.

Учитывая бедность почвы Полесья на микроэлементы, а также данные про биологическое действие продуктов моря (рыбы и, особенно, морской капусты), в экспериментах на животных и в ходе клинических испытаний на контингента населения изучено радиозащитное и общетерапевтическое влияние продуктов с морскими водорослями (ламинарией, цистозирой, фукусом, аскофиллумом, и др) – салаты «Дальневосточный», «Здоровье», салат из кукумари, палочки пикантные, джем.

Установлено, что включение этих продуктов в рацион животных уменьшает накопление в организме цезия – 137 и стронция – 85. использование их в питании детей, которые проживают на загрязненных территориях, способствовало более интенсивному выведению радионуклида с экскрементами.

Кроме того, отмечен положительный терапевтический эффект у 80% обследованных детей. Болевой синдром исчез у 72%, дискинетические явления – у 68%, полостное пищеварение нормализовалось в 64%, наблюдалось также улучшение состояния слизистой оболочки желудка у детей с патологией гастродуоденальной зоны, красной крови с нормализацией уровня гемоглобина и содержание эритроцитов у детей, которые имели железодефицитную анемию легкой степени. Результаты лабораторных и клинических исследований позволили рекомендовать продукты с морскими водорослями в рацион населения, которое проживает на загрязненных территориях. Разработаны также таблетированные препараты из водорослей, 2 таблетки (1г) обеспечивает суточную потребность человека в йоде, марганце и селене.

Особенно внимание требует контроль за содержанием витаминов в рационе. Недостаток витаминов увеличивает радиочувствительность человека. Отрицательное влияние дефицита витаминов на стойкость организма к радиации усиливается тем, что ионизирующее облучение само может приводить либо усиливать витаминную недостаточность.

Схема. Влияние ионизирующего облучения на обмен витаминов
(за В.И. Смоляром)



Дефицит витаминов в результате облучения возникает вследствие разрушения их первичными продуктами и обмена витаминов: увеличение... Гиповитаминозные состояния... Уменьшение устойчивости организма к лучевому воздействию... (прежде всего аскорбиновой кислоты), нарушение превращения на коферментные формы и связывания с апоферментами вследствие повреждения соответствующих белковых структур, а также из-за нарушения процессов всасывания в кишечнике.

Уменьшение устойчивости организма к лучевому воздействию в условиях дефицита витаминов, усиление этого дефицита под влиянием ионизирующего облучения является основанием для широкого использования поливитаминных препаратов населением загрязненных территорий, что способствует сохранению в организме резервов витаминов и положительно влияет на общее состояние. Однако, не следует увеличивать суточную физиологическую дозу аскорбиновой кислоты более, чем в 2 раза, т.к. это может привести к прооксидантному эффекту.

Алиментарная профилактика отделенных эффектов действия радиации базируется на уменьшении процессов избыточного перекисного окисления липидов.

Известно, что под действием радиации увеличивается образование свободных радикалов и перекисных соединений.

Субстратом свободнорадикального окисления (СРО) служат ненасыщенные липиды. Следствие этих реакций является увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые ведут к окислению структурных компонентов биомембран, инаktivации ферментов, изменения структуры макромолекул, нарушению целостности мембран клетки. Все эти процессы лежат в основе патофизиологиче-

ских механизмов действия радиации и подлежат алиментарной коррекции. В организме человека интенсивность (ПОЛ) регулирует антиоксидантная система (АОС). Она обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждает образование перекисей, защищает функциональные группы белков и других биосубстратов. В состав АОС входят такие специализированные ферменты как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, сукцинатдегидрогеназа, каталаза и природные антиоксиданты: токоферол, глутатион, селен, аскорбиновая кислота и др.

Для повышения радиорезистентности организма разработаны принципы использования нутриентов пищевого рациона.

№	Принципы	Нутриенты пищевого рациона
1.	Уменьшение дозы внутреннего облучения и поступления в организм других контаминантов, которые могут обусловит аддитивное действие.	Использование экологично чистого сырья и продуктов
2.	Уменьшение всасывания радионуклидов.	Обогащение рациона: - неспецифическими энтеросорбентами (пищевые волокна);
3.	Ускорение выведения цезия-137 и стронция -90.	- специфическими антагонистами цезия-137 и стронция – 90 (калий, кальций, ферроцин);
4.	Повышение антиоксидантного статуса организма.	- токоферолом, селеном, биофлавоноидами.
5.	Восстановление пластичности мембран.	- ретинолом, бета-каротином, лецитином.
6.	Стимуляция кроветворения.	Микроэлементами (железо, цинк, кобальт).
7.	Повышение иммунологической реактивности.	Ретинолом, белком.

Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что стояние питания имеет модифицирующее влияние на развитие реакций организма на длительное внутреннее облучение малыми дозами. Это влияние реализуется за счет уменьшения дозы внутреннего облучения к действию радиации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый период в радиобиологических исследованиях, который связан с проблемами радиоэкологического кризиса, диктует и новые подходы в разработке методов химической защиты от ионизирующей радиации. К поискам традиционных радиопротекторов добавилось и вышло на передний план изучение природных пищевых продуктов и препаратов адаптогенов, способных, не оказывая вредного побочного действия на организм, снижать или предотвращать эффекты хронического низкоинтенсивного облучения в сочетании с другими экстремальными природными и техногенными факторами. Большое внимание также уделяется исследованию средств, способствующих выведению радионуклидов из организма.

На сегодня в Украине разработан проект Национальной концепции лечебно - профилактического питания. Расширяется выпуск отечественных продуктов специального назначения (продукты, напитки, кондитерские изделия с лечебно – профилактическими свойствами). Предусматривается их производство по государственному заказу и с адресным распределением (школьные и дошкольные учреждения, детские дома, интернаты для детей и инвалидов). В Институте экспериментальной радиологии Научного Центра радиационной медицины НАМН Украины, который был основан с момента аварии на ЧАЭС, ведется интенсивный поиск, разработка и апробация лечебно – профилактических средств для профилактики и защиты людей.

Особое внимание уделяется средствам адаптогенного типа природного происхождения, нетоксичным и пригодным для длительного применения. Эти продукты являются источником наидефицитнейших для человека пищевых и регуляторных веществ. Их выпускают в форме таблеток, порошков, драже, бальзамов, настоев. БАД содержат комплексы биологически активных веществ, макро- и микроэлементы, альгинаты, пектины, незаменимые аминокислоты, витамины, каротиноиды, антоцианы, флавоноиды, гликозиды, санонины, которые способствуют уменьшению содержания радионуклидов в организме, улучшают обменные процессы, работу ЖКТ. Также нормализуют функциональное состояние эндокринной и нервной системы, повышают адаптационные возможности организма в условиях комбинированного действия радиации с другими неблагоприятными факторами внешней среды.

В Институте разработаны и апробированы напитки "Возрождение", бальзам "Мономах", "Крымский", "Черный коралл", масла из семян укропа, тыкв и арбузов, "Зародыши пшеницы", клетчатка, поливитаминные пектиновые таблетки, спирулина, мясо и икра слизней ампулярии, перепелиные яйца, соусы на основе тыкв с разными овощными и фруктовыми добавками; настой березового гриба "Чага", криопорошки из календулы, крапивы, черноплодной рябины, вафли "Рябиновая ветвь" с содержанием криопорошка из черноплодной рябины; пищевой раствор бета-каротина из моркови в масле "Каратель" и рецептуру блюд (свыше 50 рецептов) с "Карателем"; "Эламин" - из бурой морской водоросли ламинарии и продукция с "Эламином" свыше 20 наименований: хлебобулочные изделия, майонез, макаронные и мясные изделия, а также много другой питательной и полезной продукции, разработана рецептура блюд (свыше 100 рецептов) с "Эламином" для лечебно-профилактического и общественного питания.

Изучены продукты, напитки и пищевые добавки имеют радиопротекторные, антиоксидантные и адаптогенные свойства и рекомендуемые для лечебно-профилактического питания людей, которые работают во вредных и тяжелых условиях труда, от нервных перенапряжений, а также для жителей, особенно детей живущих в радиационно загрязненных и экологически неблагоприятных территориях. Они способствуют выведению из организма радионуклидов и других токсичных веществ, обеспечивают организм необходимыми витаминами, микро- и макроэлементами, биологически-активными веществами, нормализуют гормональное состояние и крепят нервную и иммунную системы, то есть способствуют сохранению гомеостаза организма.

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Основные радиопротекторы, применяемые при лучевой терапии БАТИЛОЛ (Batilolum)

Синоним: Батиловый спирт.

Фармакологическое действие. Стимулирует эритро-и лейкопоз (образование эритроцитов и лейкоцитов). Тормозит уменьшение числа лейкоцитов (форменных элементов крови) и снижение уровня гемоглобина (функциональной структуры эритроцита, обеспечивающей его взаимодействие с кислородом) в крови при лучевом воздействии на организм и способствует быстрому их восстановлению. Мало-токсичен (мало вреден). Показания к применению. Для предупреждения и лечения лучевой болезни при рентгене- и радиотерапии.

Способ применения и дозы. Внутрь по 0,02 г за 30 мин до еды с начала лучевой терапии для профилактики осложнений 2 раза в день, при лучевой болезни 3-4 раза в день. Курс лечения 4-6 нед. при периодическом исследовании крови (1 раз в 7-10 дней). Детям дозу уменьшают в соответствии с возрастом. Побочное действие. Не выявлено. Противопоказания. Не установлено. Форма выпуска. Таблетки по 0,02 г в упаковке по 50 штук.

Условия хранения. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ДИЭТОНА МАЗЬ (Unguentum Diaethoni)

Фармакологическое действие. Диэтон в виде 5% мази обладает радиозащитными свойствами. При нанесении на кожу перед облучением увеличивает ее радиорезистентность (устойчивость к облучению) и предотвращает или уменьшает проявление лучевого дерматита (воспаления кожи вследствие облучения), устраняет отек, гиперемию (покраснение), зуд и жжение кожи, ускоряет ее заживление. Радиозащитное действие препарата обуславливается его способностью предотвращать перекисление липидов и стабилизировать мембраны, а также способностью к поглощению свободных радикалов.

Показания к применению. Применяют с профилактической и лечебной целью для защиты кожных покровов больных при лучевой терапии, а также в качестве профилактического средства защиты кожи рук персонала, работающего с источниками ионизирующего излучения. Препарат обладает низкой токсичностью и не оказывает раздражающего действия.

Способ применения и дозы. С профилактической целью мазь наносят тонким слоем на кожу участка планируемого облучения за 30-40 мин до сеанса облучения и повторно через 1-2 ч после него. В дальнейшем мазь применяют 2-3 раза в день ежедневно в течение 5-10 дней. С лечебной целью применяют 3 раза в день ежедневно в течение 10-20 дней в зависимости от тяжести поражения. Побочное действие. У отдельных больных в первые 30 мин после нанесения препарата на кожу может наблюдаться ощущение слабого жжения кожи, которое быстро проходит и не является противопоказанием к его применению.

Форма выпуска. В тубах по 30 г.

Условия хранения. В прохладном месте.

«ЛИОКСАЗОЛЬ» АЭРОЗОЛЬ (Aerosolum "Lioxasolum")

Фармакологическое действие. 2-Аллилоксиэтанол, входящий в состав препарата, обладает способностью предупреждать спазмы (резкое сужение) артерий кожи, улучшать кровоснабжение кожи и ускорять репаративные (восстановительные) процессы эпителия (ткани, выстилающей поверхность и полости тела, слизистые оболочки).

Показания к применению. Применяют для предупреждения и лечения острых местных лучевых поражений кожи I и II степени.

Способ применения и дозы. Аэрозоль распыляют тонким слоем (с расстояния 10-15 см) на пораженные участки кожи. При лучевой терапии применяют профилактически после каждого сеанса облучения (не позже, чем через 1ч) в течение всего курса лечения. С лечебной целью препарат наносят при появлении первых признаков поражения (отек, эритема /ограниченное покраснение кожи/ и др.). Аэрозоль распыляют 1 раз в день в течение 10-20 дней в зависимости от тяжести поражения.

Побочное действие. В случае развития кожных аллергических реакций назначают противогистаминные средства или прекращают применение препарата.

Форма выпуска. В аэрозольных баллонах.

Условия хранения. При температуре до +35С вдали от отопительных систем и прямых солнечных лучей.

МАРИНИЛ КУ 10 (Marinil Q10)

Фармакологическое действие. Лекарственное средство, защищающее кожу от раздражающего воздействия радиации. Обладает также иммуностимулирующими (повышающими защитные силы организма) и антиоксидантными (защищающими организм от воздействия агрессивных форм кислорода) свойствами.

Показания к применению. Лучевые дерматиты (воспаление кожи вследствие облучения), ослабление иммунных процессов (защитных сил организма).

Способ применения и дозы. Если нет других назначений, принимают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день. Наружно наносят мазь тонким слоем на пораженные участки кожи 1-2 раза в день.

Форма выпуска. Мазь в тубах по 100 мл; капсулы в пластиковом пенале по 30 штук.

Условия хранения. В сухом, прохладном, защищенном от света месте. МЭК

САМИН (Mexamium)

Фармакологическое действие. Важной особенностью мексамина является его радиозащитная активность. В условиях эксперимента он понижает смертность животных, подвергшихся воздействию рентгеновского или гамма-облучения, а также протонов высоких энергий. В механизме радиозащитного действия важное значение имеет, по-видимому, вызываемая препаратом гипоксия (нехватка кислорода) в "критических" органах - костном мозге, селезенке и др., что, возможно, связано с сужением в этих органах кровеносных сосудов. У больных, подвергшихся рентгенотерапии по поводу злокачественных новообразований, предварительный прием внутрь мексамина уменьшает явления лучевой реакции.

Показания к применению. Применяют для профилактики общей лучевой реакции при лучевой терапии.

Способ применения и дозы. Назначают внутрь по 0,05 г (1 таблетка) за 30-40 мин перед каждым сеансом лучевой терапии. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0,1 г.

Побочное действие. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны легкая тошнота, головокружение, боли в эпигастральной области (области живота, располагающейся непосредственно под местом схождения реберных дуг и грудины), реже рвота. Побочные явления могут уменьшаться при применении кофеина. При плохой переносимости дальнейший прием препарата прекращают.

Противопоказания. Противопоказано при выраженном склерозе сосудов сердца и мозга, сердечно-сосудистой недостаточности (ухудшении кровоснабжения органов и тканей вследствие снижения насосной функции сердца), бронхиальной астме, заболеваниях почек с нарушением их функции, при беременности. Форма выпуска. Таблетки по 0,05 г (50 мг), покрытые оболочкой.

Условия хранения. Список Б. Во флаконах темного стекла в сухом, защищенном от света месте.

МЕТИЛУРАЦИЛ (Methyluracilum)

Синонимы: Метацил.

Фармакологическое действие. Ускоряет процессы клеточной регенерации (восстановления); ускоряет заживление ран, стимулирует клеточные и гуморальные (тканевые) факторы защиты. Оказывает также противовоспалительное действие. Характерной особенностью препарата является стимуляция эритро- и особенно лейкопоэза (процесса образования эритроцитов и особенно лейкоцитов), в связи с чем его обычно относят к группе стимуляторов лейкопоэза.

Показания к применению. Как стимулятор лейкопоэза метилурацил назначают при рентгене- и радиотерапии и других состояниях, сопровождающихся лейкопений (снижением уровня лейкоцитов в крови).

Способ применения и дозы. Принимают метилурацил внутрь во время или после еды. Взрослым дают по 0,5 г 4 раза в день (при необходимости до 6 раз в сутки); детям в возрасте от 3 до 8 лет - по 0,25 г, старше 8 лет - по 0,25-0,5 г 3 раза в день. Курс лечения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта продолжается обычно 30-40 дней, в других случаях может быть менее продолжительным. При местных повреждениях (поражения кожи, проктиты /воспаление прямой кишки/, сигмоидиты /воспаление сигмовидной кишки/ и др.), возникающих при лучевой терапии, назначают внутрь и местно.

Местно при ранах, ожогах, трофических язвах (длительно незаживающих дефектов кожи) применяют 10% метилурациловую мазь. Для лечения проктитов, сигмоидитов, язвенных колитов (воспалении толстой кишки с образованием язв) применяют свечи, содержащие метилурацил (по 1-4 свечи в день взрослому). Могут применяться также микроклизмы (0,2-0,4 г метилурацила на крахмальном клейстере в объеме 20-25 мл).

Побочное действие. Метилурацил обычно хорошо переносится; при введении свечей в прямую кишку иногда ощущается кратковременное легкое жжение; при приеме внутрь возможны аллергические кожные реакции (уртикарная сыпь /кожные высыпания/), иногда головная боль, головокружение.

Противопоказания. Препарат противопоказан при острых и хронических лейкемических формах лейкоза (формах злокачественной опухоли (рака крови), возникающей из кроветворных клеток и поражающей костный мозг), лимфогранулематозе (злокачественном заболевании лимфоидной ткани), злокачественных заболеваниях костного мозга. Форма выпуска. Порошок; таблетки по 0,5 г в упаковке по 50 штук; свечи с метилурацилом по 0,5 г в упаковке по 10 свечей; мазь метилурациловая 10% в алюминиевых тубах по 25 г.

Условия хранения. В сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

ПЕНТАЦИН (Pentacinum)

Синонимы: Кальция тринатрия пенетат, Пентамил.

Фармакологическое действие. Относится к комплексообразующим соединениям.

Показания к применению. Применяют при острых и хронических отравлениях плутонием, радиоактивными натрием, цезием, цинком, свинцом и смесью продуктов деления урана, а также для выявления носительства этих радиоизотопов. Он не оказывает заметного влияния на выведение урана, полония, радия и радиоактивного стронция и свинца. Препарат не влияет на содержание в крови кальция и калия.

Способ применения и дозы. Применяют внутривенно в виде 5% водного раствора. Разовая доза составляет 0,25 г препарата (5 мл 5% раствора). В острых случаях разовая доза может быть повышена до 1,5 г (30 мл 5% раствора). Вводят внутривенно медленно, наблюдая за состоянием сердечно-сосудистой системы. Инъекции производят через 1-2 дня; на курс 10-20 инъекций.

При длительном применении пентацина его эффективность в отношении выведения радиоактивных изотопов снижается; после прекращения введения препарата эффективность постепенно восстанавливается. В связи с этим лечение проводят отдельными курсами с перерывами между ними 3-4 мес. При обострении явлений свинцовой интоксикации (/свинцовой колике/ отравлении солями свинца) вводят внутривенно по 1-2 г (20-40 мл 5% раствора).

Для выявления носительства радиоактивных изотопов и свинца пентацин назначают 3 дня подряд в терапевтических дозах и исследуют содержание изотопов и свинца в моче. Предварительно в течение 3 дней проводят контрольное исследование. При лечении пентацином следует не реже 1 раза в неделю производить общий анализ мочи и определять выведение с мочой радиоактивных изотопов. Во избежание поражения почек и нарушений электролитного равновесия (сбалансированности ионного состава) необходимо соблюдать перерыв между курсами инъекций препарата.

Побочное действие. При применении пентацина в отдельных случаях возможны головокружение, головные боли, боли в конечностях и в области грудной клетки. Эти явления обычно проходят самостоятельно. В случае возникновения

тошноты и рвоты уменьшают дозу или прекращают применение препарата. При признаках нарушения коронарного (по сосудам сердца) кровообращения препарат отменяют.

Противопоказания. Пентацин противопоказан при лихорадочных состояниях (резком повышении температуры тела), поражениях паренхимы (функциональных элементов) почек, гипертонической болезни (стойком повышении артериального давления) с нарушениями функции почек, а также при наличии у больных спазмов (периодического резкого сужения просвета) сосудов сердца.

Форма выпуска. 5% раствор в ампулах по 5 мл в упаковке по-10 ампул.

Условия хранения. В прохладном, защищенном от света месте.

ТЕЗНАПИНИМЕНТ (Unimentum Thesani)

Синоним: Эмульсия тезана.

Фармакологическое действие. Препарат оказывает бактерицидное (убивающее бактерии), антисептическое (обеззараживающее) действие. Стимулирует регенеративные (восстановительные) тканевые процессы.

Показания к применению. Применяют для профилактики и лечения повреждений кожи при лучевой терапии, язвах, пролежнях, ожогах. С профилактической целью эмульсией (жидкой лекарственной формой, представляющей собой внешне однородную систему из двух несмешивающихся между собой жидкостей) смазывают облученную поверхность кожи после каждого сеанса рентгенотерапии.

Способ применения и дозы. Для лечения уже возникших повреждений кожи линимент наносят при помощи шпателя тонким слоем на пораженный участок после каждого облучения, покрывают марлевой салфеткой, через которую производят дополнительное смазывание - всего 2-3 раза в сутки. После окончания курса лучевой терапии линимент продолжают наносить еще в течение 7-10 дней. При лечении язв, ожогов и др. на обработанную поверхность накладывают марлевую салфетку, обильно смазанную линиментом. Салфетки меняют через сутки или реже в зависимости от показаний.

Побочное действие. Сухость и зуд кожи, дерматиты (воспаление кожи).

Противопоказания. Дерматиты, повышенная чувствительность к препарату. Форма выпуска. В стеклянных банках по 30 г.

Условия хранения. Список В. В сухом, прохладном, защищенном от света месте.

ТРИМЕФАЦИН (Trimephacinum)

Фармакологическое действие. Тримефацин является комплексобразующим соединением, содержащим шестинариевую соль диэтилентриаминпентаметилфосфоновой кислоты. Ускоряет выведение из организма с мочой урана и бериллия, а также плутония, иттрия, циркония, ниобия.

Показания к применению. Применяют для первой помощи при остром отравлении ураном и бериллием, а также при вторичном поступлении бериллия для выявления его носительства.

Способ применения и дозы. Вводят препарат внутривенно или ингаляционно в виде 5% водного раствора. Для приготовления раствора вводят во флакон, содер-

жащий 0,226 или 0,9 г шестинаатриевой соли диэтилентриаминпентаметилфосфоновой кислоты, 5 или 20 мл 2,5% раствора кальция хлорида; образующуюся взвесь встряхивают (20-30 сек) до получения полностью прозрачного раствора. При остром отравлении ураном или бериллием вводят в вену однократно 40 мл раствора, а в следующие 2-3 дня - по 20 мл ежедневно. При поступлении урана и бериллия в дыхательные пути и при отсутствии признаков отека легких вводят тримефацин одновременно в вену и в виде ингаляций. Аэрозольтерапию (лечение аэрозолями /газом или смесью газов, в которой взвешены твердые или жидкие частицы лекарственного вещества/ путем их введения в дыхательные пути) проводят 1-2 раза в день с помощью ультразвуковых генераторов аэрозолей. Продолжительность ингаляции - 15-20 мин, расход раствора триметамина на 1 ингаляцию - 15-20 мл. Длительность лечения - 2 - 4 нед. с 1-2-дневными перерывами в неделю. При хронических процессах в легких, обусловленных депонированием (накоплением) бериллия, проводят лечение по той же схеме. При применении препарата следует контролировать функцию почек.

Форма выпуска. Флаконы, содержащие по 0,226 г или 0,9 г шестинаатриевой соли диэтилентриаминпентаметил-фосфоновой кислоты (лиофилизированной), с ампулой 2,5% раствора кальция хлорида (5 или 20 мл соответственно).

Условия хранения. В обычных условиях.

ФЕРРОЦИН (Ferrocinum)

Фармакологическое действие. Комплексообразующее соединение.

Показания к применению. Применяют для оказания первой помощи и последующего лечения при интоксикациях (отравлениях) радиоизотопами цезия и рубидия, а также продуктами деления урана, содержащими эти радиоизотопы. Способ применения и дозы. Принимают внутрь в виде водной взвеси по 1 г (в полстакана воды) 2-3 раза в день ежедневно в течение 5-10 дней. Препарат малотоксичен (мало вреден), не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Форма выпуска. Во флаконах по 1 г.

Условия хранения. В обычных условиях.

ЦИСТАМИНА ДИГИДРОХЛОРИД (Cystaminidihydrochloridum)

Синонимы: Цистамин хлористоводородный, Цистамин.

Фармакологическое действие. Цистамин относится к группе аминотиолов. Аминотиолы оказывают профилактическое радиозащитное действие при остром лучевом поражении, повышая устойчивость организма к действию ионизирующей радиации. Действие аминотиолов основано на их способности уменьшать количество радикалов, ионизированных и возбужденных молекул, образующихся в тканях при облучении, а также на способности этих соединений взаимодействовать с некоторыми ферментами и придавать им устойчивость по отношению к лучистой энергии. Действие аминотиолов проявляется более отчетливо при введении за короткий срок (10-30 мин) до облучения. Защитный эффект после однократного введения продолжается около 5 ч.

Показания к применению. Цистамин применяют для профилактики и уменьшения проявлений лучевой болезни (общего недомогания, тошноты, рвоты и др.),

возникающих при применении больших доз радиации для радио- и рентгенотерапии.

Способ применения и дозы. Назначают внутрь в виде таблеток за 1 ч до облучения. Доза зависит от характера заболевания, состояния кроветворной системы больного, дозы радиации. Суточные дозы колеблются от 0,2 до 0,8 г. Препарат применяют во время всего курса лучевой терапии. Одновременно больные должны получать общеукрепляющую терапию.

Применение цистамина при уже развившейся лучевой болезни (при значительной лейкопении /снижении уровня лейкоцитов в крови/) лечебного эффекта не дает. Развития лейкопении препарат не предупреждает. При значительном уменьшении количества лейкоцитов (форменных элементов крови) в крови в период облучения и необходимости продолжать лечение возможно применение цистамина в сочетании со стимуляторами лейкопоза (процесса образования лейкоцитов); при необходимости назначают гемотрансфузии (переливание крови).

Побочное действие. После приема цистамина в некоторых случаях отмечаются жжение в пищеводе, тошнота, иногда боли в области желудка; эти явления обычно не служат препятствием для продолжения приема препарата. Следует учитывать, что препарат оказывает гипотензивное (снижающее артериальное давление) действие; при гипертонической болезни (стойком повышении артериального давления) может наблюдаться значительное понижение артериального давления.

Противопоказания. Относительными противопоказаниями к применению цистамина дигидрохлорида являются острые заболевания желудочно-кишечного тракта, острая недостаточность сердечно-сосудистой системы (ухудшение кровоснабжения органов и тканей вследствие снижения насосной функции сердца), нарушение функции печени. Форма выпуска. Таблетки по 0,2 и 0,4 г.

Условия хранения. Список В. В сухом, защищенном от света месте.

ЭСТРАДИОЛА ДИПРОПИОНАТ (Oestradiolidipropionas)

Фармакологическое действие. Стероидный гормон.

Показания к применению. Эстрадиола дипропионат используют в качестве гемостимулирующего (стимулирующего процессы кроветворения) средства у мужчин при остром радиационном поражении. Препарат обладает способностью повышать количество лейкоцитов (нейтрофилов) и ускорять восстановление их количества при миелодепрессии (угнетении кроветворной функции костного мозга), связанной с радиационным поражением.

Способ применения и дозы. В качестве гемостимулирующего средства эстрадиола дипропионат применяют при снижении количества лейкоцитов ниже 2000 в 1 мкл крови (обычно с 10-20-го дня после облучения при тяжелых поражениях и с 15-18-го дня при более легких поражениях). Вводят по 1 мл 0,1 % раствора через 1-2 дня. Курс составляет 10 инъекций (при необходимости - до 15 инъекций).

Побочные действие и противопоказания. Форма выпуска. 0,1% раствор (1 мг) в масле в ампулах по 1 мл.

Условия хранения. В прохладном, защищенном от света месте.

2. Основные лекарственные средства и пищевые добавки, обладающие радиопротекторными, антиоксидантными и адаптогенными свойствами

Название	Состав
Рутин (бирутан, рутозид)	Флавоноид
Кверцетин (флавин, кверцетол, софоретин) табл. 0,02	3,4,7,3,4-пентаоксифлавонон
Аскорутин (табл. 0,05 + 0,05)	Кислота аскорбиновая, рутозид
Ревит (драже)	Каротин, аскорбиновая кислота, В1, В2
Аевит (капс. 100000 МЕ + 100 мг)	Ретинола пальмитат, Токоферола ацетат
Ундевит (драже)	Ретинола ацетат, тиамин бромид, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин, аскорбиновая кислота, токоферола ацетат, никотинамид, рутин, фолиевая кислота, кальция пантотенат
Декамевит (драже)	Ретинола ацетат, токоферола ацетат, тиамин бромид, фолиевая кислота, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, рутин, метионин
Три-ви-плюс (табл.)	Д-каротин, токоферол, кислота аскорбиновая, цинка окисел, селен, медь
Фламикар	Препарат рябины обычной
Полифитол - 1	Трава полыни горькой, кукурузные рыльца, кора дуба, корневище перстача прямостоячего, листьев мяты перечной, трава зверобоя, сахар и 40% этиловый спирт
Экстракт Ginkgo biloba (танакан, мемоплант, билобил и т.д.) капс. 0,04.	Экстракт листьев гинкго билоба
Экстракт эхинацеи (иммунал, эхинацея композитум)	Полисахариды, бифлавоноиды, эхинапозид, Zn, Se
Церулоплазмин пор.0,1 фл. №5, пор. 0,1 ампул. №10	Церулоплазмин
Ионол (дибунол) – 10% линимент	Дибунол (2,6-Ди-трет-бутил-4-метилфенол)
Тиатриазолин	Тиатризолин
Эмоксипин (амп. 1% - 1 мл)	Эмоксипин
Плоды росторопши пятнистой	Флавоноиды
Легалон (карсил, силимарин)	Силимарин
Силибор	Силибинин
Гепабене (капс. 0,275 + 0,05 № 30 №100)	Экстракт дымянки лекарственной, фумарин, экстракт росторопши пятнистой, силимарин, силибинин
Полифепан	Модифицированный естественный лигнин
Флакарбин	Комплекс флавоноидов из корня и корневища солодки

Фламин	Сумма флавонов бессмертника песчаного
α-токоферол (капс. 0,1, капс. 0,2)	α-токоферола ацетат
Ретинол (табл. 33000 МО, капс. 0,86% - 2 мл)	Ретинола ацетат
Аскорбиновая кислота (табл. 0,25, 0,5, р-н 5%, амп. 1 мл, 2 мл., 5 мл. 10% амп. 1 мл.)	Кислота аскорбиновая
Никотиновая кислота (табл. 0,05, амп. 1% - 1мл)	Пиридинкарбоновая – 3 кислота
БАД “Фитосорбин”	Листья подорожника большого, корни одуванчика лекарственного, корень солодки голой, морская капуста, сушеная морковь.
Элесорбин	Элеутерококк колючий
Диосорбин	Диаскорейя японская
Лиосорбин	Семена лимонника китайского
Пектиновые БАД: яблпект, витапект, пектолакт, медо-пект	Пектин
Женьшень (настойка во флак. 50 мл.)	Гликозиды-панаксозиды А, В; панаквилон, панаксин, сапонины, эфирные масла
Родиола розовая (экстракт жидкий, 30 мл)	Салидрозид, тирозол, фенолоспирты, флавоноиды, дубильные вещества
Элеутерококк (экстракт жидкий, 50 мл)	Производные кумарина
Левзея (экстракт жидкий 40 мл) 7	Эфирные масла, смолы, соли органических кислот

Рекомендации лицам, получающим лучевую терапию

1. Рациональное сбалансированное питание (мясо, рыба, сыр, кисломолочные продукты)
2. Ежедневный стул
3. Отвары слабительных трав, чернослив, курага, изюм, инжир, хурма
4. Обильное питье (столовая минеральная вода, компот из сухофруктов, морс). Исключить сладкие газированные напитки типа «Фанта»
5. Соки с красящими пигментами (виноградный, томатный, гранатовый, тыквенный)
6. Сок свеклы, моркови, красное вино (типа «Каберне» 50,0 мл в день)
7. 4 – 5 грецких ореха ежедневно
8. Редька черная тертая (утром натереть – вечером съесть и наоборот)
9. Хрен, чеснок
10. Крупа гречневая, овсяная, пшенная
11. Аскорутин (3 раза в день)
12. Активированный уголь (1 – 2 таблетки перед едой)

13. Пектолакт (3 таблетки в день), либо 3 яблока ежедневно
14. Измельченные семена расторопши пятнистой (по 1 чайной ложке 3 раза в день за 40 минут до еды – обильно запить минеральной водой)
15. Морская капуста (ламинария) ежедневно съедать по 2 чайные ложки в любом виде (сухая, консервированная, маринованная)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє : національна доповідь України. – К. : Атіка, 2006. – 224 с.
2. Базика Д. А. Радіаційна медицина: підручник / Д. А. Базика, Г. В. Кулініч, М. І. Пилипенко ; за ред. М. І. Пилипенка. – К. : Медицина, 2013. – 232 с.
3. Богдан О. В. Удосконалення профілактичних технологій і моніторингу здоров'я населення, яке постраждало від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / О. В. Богдан ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2012. – 186 с.
4. Бузунов В. О. Профілактика непухлинних захворювань, як стратегічний напрямок медичного захисту населення в екстремальних соціальних й економічних умовах (на досвіді Чорнобиля) / В. О. Бузунов, Т. В. Трескунова // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2015. – № 2. – С. 105–106.
5. Введение в радиационную тиреоидологию / под ред. А. Н. Коваленко, Е. Афанасьева, А. А. Самойлова. – К. : Томіріс-Н, 2006. – 615 с.
6. Вплив препарату поліоксидонію на показники системного імунітету у жителів, які постраждали від Чорнобильської катастрофи та вирішення проблеми їх харчування радіоактивно чистими продуктами / І. М. Хоменко, Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов [та ін.] // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 2. – С. 108–113.
7. Гігієнічні проблеми профілактики йоддефіцитних захворювань / В. Н. Корзун, А. П. Матвієнко, А. М. Парац, Ю. М. Писаренко // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 3. – С. 60–65.
8. Гриневич Ю. А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Ю. А. Гриневич, С. А. Демина. – К. : Здоров'я, 2006 – 200 с.
9. Гродзинський Д. М. Радіобіологія / Д. М. Гродзинський. – К. : Либідь, 2001. – 448 с.

10. Двадцять п'ять років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього : національна доповідь України / Всеукр. НДІ цив. захисту населення і територій від надзвичайних ситуацій техноген. та природ. характеру ; [підгот.: Абраменко І. В. та ін. ; редкол.: Балога В. І. (голов. ред.) та ін.]. – К. : КІМ, 2011. – 355 с.
11. Закон України «Про захист людини від впливу іонізуючих випромінювань» № 645/97// Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Т. 7, гл. 1. – К., 1998. – 272 с.
12. Иванина Е. Ю. Клиническая характеристика детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС / Е. Ю. Иванина // Перинатология та педіатрія. – 2012. – № 1. – С. 57–60.
13. Коденцова В. М. Пищевые продукты, обогащенные витаминами и минеральными веществами: их роль в обеспечении организма микронутриентами / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская // Вопросы питания. – 2007. – Т. 77, № 4. – С. 16–25.
14. Кожокару А. Ф. Механизм действия радиопротекторов и космической радиации на мембранных системах и целом организме / А. Ф. Кожокару // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 9 – С. 100–102.
15. Козлов В. Ф. Справочник по радиационной безопасности / В. Ф. Козлов. – М. : Энергоатомиздат, 1991. – 325 с.
16. Корзун В. Н. Радіація – захист населення / В. Н. Корзун, С. І. Недоуров. – К. : Наук, думка, 1995. – 112 с.
17. Корзун В. Н. Пища и экология / В. Н. Корзун, Л. Ф. Щелкунов, М. С. Дудкин. – О. : Оптимум, 2000. – 516 с.
18. Корзун В. Н. Проблемы питания в условиях крупномасштабной ядерной аварии и ее последствия / В. Н. Корзун // Междунар. журн. радиац. медицины. – 1999. – № 2. – С. 75–91.
19. Корзун В. Н. Теоретичні основи створення та вживання продуктів спеціального призначення / В. Н. Корзун // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1. – С. 63–67.

20. Корзун В. Н. Харчування в умовах широкомасштабної аварії та її наслідків / В. Н. Корзун, В. І. Сігалю, А. М. Парац // Укр. мед. часопис. – 2002. – № XI – XII. – С. 99–105.
21. Корзун В. Н. Чорнобиль: радіація і харчування / В. Н. Корзун, І. П. Лось, О. П. Честов. – К., 1994. – 64 с.
22. Корзун В. Н. Шляхи мінімізації впливу радіаційних та ендемічних чинників на стан здоров'я населення / В. Н. Корзун, А. М. Парац // Довкілля та здоров'я. – 2006. – № I (36). – С. 13–17.
23. Куна П. Химическая радиозащита / П. Куна. – М. : Медицина, 1989. – 192 с.
24. Матасар И. Т. Про наукове обґрунтування та розроблення норм фізіологічних потреб дорослого працездатного населення України в основних харчових речовинах та енергії / И. Т. Матасар, Н. С. Салій // Ліки України. – 2000. – № 12. – С. 61–63.
25. Мащенко М. П. Радіаційна гігієна / М. П. Мащенко, Д. С. Мечов, В. О. Мурашко. – Харків : Інститут монокристалів, 1999. – 389 с.
26. Мащенко Н. П. Радиационное воздействие и радиационная защита населения при ядерных авариях на атомных электростанциях / Н. П. Мащенко, В. А. Мурашко. – К. : Вища шк., 1992. – 112 с.
27. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011: [монографія] / Нац. акад. мед. наук України, ДУ "Наук. центр радіац. медицини НАМН України" ; за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Т. : ТДМУ : Укрмедкнига, 2011. – 1090 с.
28. Мурашко В. О. Раціональне, лікувально-профілактичне та лікувальне харчування як засіб радіаційного захисту на сучасному етапі ліквідації наслідків чорнобильської аварії / В. О. Мурашко, Л. В. Рушак // Радіологічний вісник. – 2014. – № 2. – С. 28–29.
29. Норми радіаційної безпеки України. Доповнення; Радіаційний захист від джерел потенційного опромінення (НРБУ-97/Д-2000). – Київ, 2000. – 80 с.
30. Овчаренко О. П. Основи радіаційної безпеки / О. П. Овчаренко, А. П. Лазар, Р. П. Матюцко. – Одеса : Одеський мед університет, 2004. – 208 с.

- 31.Омельянець М. І. Гігієнічна оцінка організованого безплатного харчування потерпілих від Чорнобильської катастрофи дітей на радіоактивно забруднених територіях України для профілактики внутрішнього опромінення / М. І. Омельянець, Н. В. Півень, Н. В. Гунько // Довкілля та здоров'я. – 2015. – № 2. – С. 44–49.
- 32.Омельянець М. І. Гігієнічна оцінка стану й наслідків застосування радіоактивно чистих продуктів харчування в системі протирадіаційного захисту населення внаслідок Чорнобильської катастрофи / М.І. Омельянець, І. М. Хоменко // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 1. – С. 59–64.
- 33.Омельянець М. І. Оцінка стану нормативно-правового регулювання питань протирадіаційного захисту населення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою / М. І. Омельянець, І. М. Хоменко // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XVI, вып. 1. – С. 104–108.
- 34.Організація в Україні аналітичних епідеміологічних досліджень радіаційних ризиків розвитку лейкемій внаслідок Чорнобильської катастрофи / А. Є. Присяжнюк, А. Ю. Романенко, Д. А. Базика [та ін.] // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2013. – Т.19, № 4. – С. 482–489.
- 35.Парламентські слухання на тему: "Про сучасний стан та актуальні завдання подолання наслідків Чорнобильської катастрофи": матеріали парламент. слухань у Верховній Раді України 16 берез. 2011 р. / Верховна рада України, Ком. з питань екол. політики, природокористування та ліквідації наслідків Чорнобиль. катастрофи ; [над зб. працювали: Борисюк М. М. та ін.]. – К. : Парламентське видавництво, 2011. – 336 с.
- 36.Поливода Б. К. Биофизические аспекты радиационного поражения биомембран / Б. К. Поливода, В. В. Конев, Г. А. Попов. – М. : Энергоатомиздат, 1990. – 156 с.
- 37.Про удосконалення системи експертизи по встановленню причинного зв'язку хвороб, інвалідності і смерті з дією іонізуючого випромінювання та інших шкідливих чинників внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я №238/164 від

- 01.07.2002, №5560 від 06.02.2006) (Додатково див. Накази Міністерства охорони здоров'я №639/702 від 16.10.2007, №646/820 від 10.11.2008, №61/145 від 31.01.2012) [Текст] : наказ МОЗ та МНС №166/129 від 30.05.1997р. // Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. – 2013. – № 2. – С. 15–24.
38. Проблема мікроелементів у харчуванні населення України та шляхи її вирішення / В. Н. Корзун, І. П. Козярин, А. М. Парац [та ін.] // Пробл. харчування. – 2007. – № 1. – С. 5–11.
39. Радиация, дозы, эффекты, риск : пер. с англ. – М. : Мир, 1990. – 79с.
40. Растительные пищевые добавки – блокаторы и декорпоранты радионуклидов / В. Н. Корзун, В. И. Сагло, Л. Ф. Щелкунов [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 1. – С. 38–41.
41. Смоляр В. І. Іонізуюче випромінення та харчування / В. І. Смоляр. – К. : Здоров'я, 1992. – 176 с.
42. Харчові продукти з водоростями як засіб мінімізації дії радіації та ендемії / В. Н. Корзун, В. І. Сагло, А. М. Парац, Л. Ю. Буряченко // Проблеми харчування. – 2004. – № 1 (2). – С. 29–34.
43. Харчування людини і сучасне довкілля: теорія і практика / М. І. Пересічний, В. Н. Корзун, М. Ф. Кравченко, О. М. Григоренко. – К., 2003. – 526 с.
44. Хоменко І. М. Гігієнічна оцінка радіоактивного забруднення продуктів харчування та стану й ефективності забезпечення населення радіоактивно забруднених територій чистими продуктами харчування / І. М. Хоменко // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XVI, вып. 2. – С. 118–123.
45. Хоменко І. М. Дози опромінення та оцінка заходів радіологічного захисту населення найбільш радіоактивно забруднених територій України / І. М. Хоменко // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, вып. 3. – С. 92–96.
46. Хоменко І. М. Дослідження стану забезпечення населення радіоактивно чистими продуктами харчування в зонах аварійних викидів Чорнобильської АЕС / І. М. Хоменко // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, вып. 1. – С. 134–139.

47. Хоменко І. М. Оцінка впливу споживання продуктів харчування місцевого виробництва на формування дози внутрішнього опромінення у віддалений період після Чорнобильської катастрофи / І. М. Хоменко, С. В. Поліщук // Довкілля та здоров'я : Наук. журн. з пробл. мед. екології, гігієни, охорони здоров'я та екол. безпеки. – 2014. – № 2. – С. 57–61.
48. Циприян В. И. Витамины в профилактике радиационных поражений / В. И. Циприян, Т. И. Анистратенко, М. М. Коршун // Рациональное питание. – 1991. – № 26. С. 68–70.
49. Щелкунов Л. Ф. Пища и экология / Л. Ф. Щелкунов, М. С. Дудкин, В. Н. Корзун. – О.: Оптимум, 2000. – 517 с.
50. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных : учебное пособие / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М. : Высшая школа, 2004. – 549 с.

Толкование терминов

Активность – мера количества радионуклида; определяется количеством распадов ядер радионуклида за единицу времени.

Альфа-распад – распад нестабильного ядра с выбросом альфа-частички (2 протона и 2 нейтрона, заряд +2, масса 4) и превращения на ядро другого элемента (дочернего), который распадается в периодической системе элементов на 2 позиции левее, т.к. его заряд ниже на 2 единицы, чем у «материнского» ядра.

Апоптоз – особенный запрограммированный тип элиминации клетки путем ее раздела на части («апоптозные тельца»), которые дальше фагоцитируются макрофагами и соседними клетками.

Беккерель (Бк, Вq) – единица количества радионуклида, равная его количеству, в котором распадается 1 ядро за 1 секунду (1расп/сек).

Бета-распад – распад нестабильного ядра с выбросом или только бета-частички (электрона или протона), или дополнительно ы гамма-кванта.

Внутреннее облучение – это облучение инкорпорированными радиоактивными веществами. Обычно внутреннее облучение комбинируется с облучением кожи от ее загрязнения теми же радионуклидами.

Высокие дозы облучения – «такие, которые превышают уровень, при котором большинство биологических событий отклоняются от линейной дозовой зависимости». Границей между низкими и высокими дозами принято значение 200 мЗв. «Высокая мощность дозы определяется как мощность, при которой невозможна репарация радиационных повреждений (приблизительно 100 мЗв/час)» (Публикация 116 НКРЗ США, 1993).

Гамма-излучение – фотоны ядерного происхождения, возникают в следствии радиоактивного распада ядер нестабильных нуклидов химических элементов. Обычно фотоны гамма-излучения имеют достаточно высокую энергию – от десятков килоэлектронвольт и больше.

Грей (Гр) (gray –Gy) – единица поглощенной дозы (системная).

Доза облучения – энергия, которая передаётся данной единице массы вещества пучком излучения.

Закон радиоактивного распада – вероятная закономерность распада ядер нестабильных нуклидов, которая заключается в распаде за единицу времени определённой части имеющихся ядер.

Закрытые радиоактивные источники – источники ионизирующих излучений разных типов зависимо от используемых радионуклидов, назначение, интенсивности излучения, размеров, конструкции и физико-химического состояния герметизированного в оболочку радионуклида.

Зиверт (Зв) – *Sievert* – Sv – единица эквивалентной и эффективной доз.

Излучение земной коры состоит из гамма-лучей радиоактивных элементов – урана-235, урана-238, тория-232 и продуктов их распада, в особенности радия-226, радия-224, рубидия-87.

Изотопы – варианты ядра химического элемента с разным количеством нейтронов.

Икс-лучи (*Икс-излучение, рентгеновские лучи*) – фотоны, которые возникают при взаимодействии пучка электронов с атомами любого вещества. В поле атомов среды электроны тормозят, их кинетическая энергия излучается в виде фотонов, которая называется тормозное икс-излучение. Характеристическое икс-излучение – икс-лучи, которые возникают вовремя торможения падающего пучка электронов на орбитальных электронах атомов.

Ионизирующее излучение – излучение (электро-магнитное, корпускулярное) которое при взаимодействии с веществом вызывает ионизацию его атомов.

Искусственная радиоактивность – радиоактивность искусственно полученных нуклидов с этим свойством.

Константа распада – относительная часть ядер радионуклида, которая распадается за каждую единицу времени.

Кюри (Ки, Ci) – единица количества радионуклида, равная его количеству, в котором распадается $3,7 \times 10^{10}$ ядер за 1с.

Латентный период – временной промежуток между облучением и появлением признаков радиационного поражения,

Летальный эффект облучения, или клеточная смерть – потеря клеткой возможности к пролиферации (образования клонов). Это фактически репродуктивная

смерть клетки, которая есть самой распространённой формой радиационной инактивации клетки.

Люминесцентный дозиметр – это сцинтиллятор (монокристалл NaI, специальные пластмассы, сцинтилляционные жидкости), к которому тщательно соприкасается фотоэлектронный умножитель (ФЕУ).

Международная организация (межправительственная организация) – международная межправительственная организация, в частности специализированные агентства и организации ООН, а также программы, офисы та подразделения Организации Объединенных Наций. Не содержит неправительственных организаций.

Минимальная летальная доза (облучения) – доза, при которой погибают 1-5% облученных особ. *Минимальная летальная доза* для человека составляет 1,5 Гр внешнего общего фотонного облучения. Это значит, что при таком уровне облучения наблюдаются только частные случаи смерти пострадавших, если им не предоставлено медицинской помощи.

Митоз (М) – процесс деления клетки.

Модифицирование чувствительности – ослабление или усиление радиочувствительности клеток, тканей или целого организма химическими или физическими факторами.

Нейтрон (n) – ядерная частица (нуклон) с нулевым зарядом массой покоя 940 MeV.

Непрямое биологическое действие ИИ – передача своей энергии икс-лучами, гамма-лучами, заряженными и незаряженными частичками молекулам воды тканей, в последствии чего происходит радиолиз молекул воды с образованием окислительных радикалов, которые становятся факторами повреждения макромолекул клеток.

Нуклид – отдельный изотоп химического элемента; определение изотоп и нуклид обычно используют как синонимы.

Нуклон – общее название одной из двух элементарных частичек ядра атома – протона или нейтрона.

Острая лучевая болезнь (ОЛБ) – совокупность специфических клинических синдромов, которые появляются последователь после общего равномерного внешнего

облучения в меру накопления патологических изменений в тканях, органах и системах организма потерпевшего.

Период полураспада ($T_{1/2}$) – время распада половины начального количества ядер нестабильного нуклида.

Поглощенная (абсорбированная) доза – количество энергии излучения, поглощенное в единице массы любого вещества.

Позитрон (e^+) – элементарная частица антиматерии с зарядом $+1$ и массой покоя 511 кеВ. Фактически это зеркальная к электрону частица, которая рождается в паре с электроном при торможении фотона с энергией не меньше чем $1,022$ МеВ, потому что масса каждой с этих частичек равна 511 кеВ. Кроме того, позитроны могут быть ядерного происхождения.

Природный радиационный фон (ПРФ) – излучение от всех естественных источников ИИ – космических лучей, излучение земной коры и естественных радионуклидов, которые содержатся внутри организма.

Протон (p) – ядерная частица (нуклон) с зарядом $+1$ и массой покоя 938 МеВ.

Рад (rad) – единица поглощенной дозы (несистемная).

Радиоактивность - свойство нестабильных ядер некоторых нуклидов распадаться с излучением элементарных частиц.

Радиационная безопасность – состояние защищенности людей и их потомков от возможного негативного влияния ионизирующего излучения.

Радиационная защита – совокупность нормативно-правовых, проектно-конструкторских, медицинских, технических и организационных мероприятий, которые обеспечивают радиационную безопасность.

Радиоизотоп (радионуклид) – отдельный изотоп (нуклид) химического элемента, ядро которого нестабильное.

Радиометрия – измерение количества радионуклида.

Радиопротектор – химическое соединение, предыдущее введение которого в организм реально ослабляет эффекты ИИ.

Радиосенсибилизатор – химическое соединение, которое может усилить чувствительность биологического объекта к ИИ.

Радиосенсибилизация – увеличение чувствительности к действию ИИ.

Радиотоксины – образованные в следствии радиолиза воды пероксид водорода H_2O_2 и радикал HO , продукты окисления ненасыщенных жирных кислот и фенолов (липидные и хионовые радиотоксины). Радиотоксины угнетают синтез нуклеиновых кислот, действуют на молекулу ДНК как химические мутагены, изменяют активность ферментов, реагируют с липидно-белковыми внутриклеточными мембранами.

Радиотоксичность – токсичность радионуклидов, обусловленная как правило не химическими, а физическими их свойствами – способностью облучать клетки при радиоактивном распаде.

Радиочувствительность – относительная чувствительность биологического объекта к повреждающему действию ИИ.

Рентген (Р) – roentgen (R) – единица экспозиционной дозы (несистемная).

Хромосомные aberrации – структурные повреждения ДНК в следствии действия ИИ, которые становятся главной причиной репродуктивной смерти клетки.

Хроническая лучевая болезнь – результат длительного (месяца, года) систематического внешнего, внутреннего или объединенного облучения относительно невысокими дозами, но существенно большими (в 10-15 раз) чем установленные лимиты.

Электрон – элементарная частичка оболочек атома с зарядом -1 и массой спокойствия 511 кеВ. Электроны могут быть также ядерного происхождения, они рождаются во время радиоактивного распада ядер нестабильных нуклидов путём превращения одного с нейтронов ядра в протон и электрон. Электроны такого происхождения называют бета-частичками.