

РАДИО-

ПРОТЕКТОРЫ

Количественной оценкой биологических эффектов, развивающихся под влиянием поступивших в организм радиоактивных химических эффектов (радионуклидов), занимается самостоятельная научно-практическая дисциплина – радиотоксикология.



# ВАЖНЫЕ ФАКТОРЫ ОБЛУЧЕНИЯ

При оценке биологического действия внутреннего облучения необходимо учитывать его особенности по сравнению с эффектами внешнего общего облучения:

**Тропность конкретных радионуклидов к определенным органам и тканям, которые в результате подвергаются наибольшему облучению и поэтому становятся критическими.**

**Неравномерность облучения вследствие различий в органотропности радионуклидов, особенно с учетом микрораспределения поглощенной дозы; наиболее интенсивному облучению подвергаются органы поступления и основного депонирования радионуклидов. Исключение составляет их небольшая группа ( $^{117}\text{Cs}$ ,  $^{98}\text{Nb}$ ,  $^{106}\text{Rb}$ ,  $^{210}\text{Po}$ ), обладающая относительно равномерным распределением.**

**Протяженный характер облучения. Даже при однократном поступлении радионуклида облучение происходит длительно, иногда в течение всей жизни с постоянной или постепенно уменьшающейся мощностью дозы, зависящей от его периода полураспада.**

# ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ОРГАНИЗМ

- Радиоактивные вещества могут поступать в организм тремя путями: с пищей и водой в желудочно-кишечный тракт, через легкие и кожу.

**Наиболее важным и потенциально опасным является ингаляционное поступление радионуклидов. Этому способствует огромная дыхательная поверхность альвеол, площадь которой  $\sim 100 \text{ м}^2$  (в 50 раз больше, чем поверхность кожи).**

**Второй по значимости путь – поступление радионуклидов с пищей и водой. В организм поступает лишь некоторая часть попавших в кишечник радионуклидов, большая часть их проходит «транзитом» и удаляется из кишечника. Так же как и в первом случае облучение организма происходит изнутри.**

**Третий – через кожу.**

# КРИТИЧЕСКИЙ ОРГАН

Орган является критическим, если он:

- 1.** Получает наибольшую дозу или наибольшее количество радионуклидов;
- 2.** Играет наиболее важную роль (или необходим) для нормального функционирования всего организма;
- 3.** Обладает наибольшей радиочувствительностью, т.е. повреждается самой низкой дозой излучения по сравнению с другими органами.

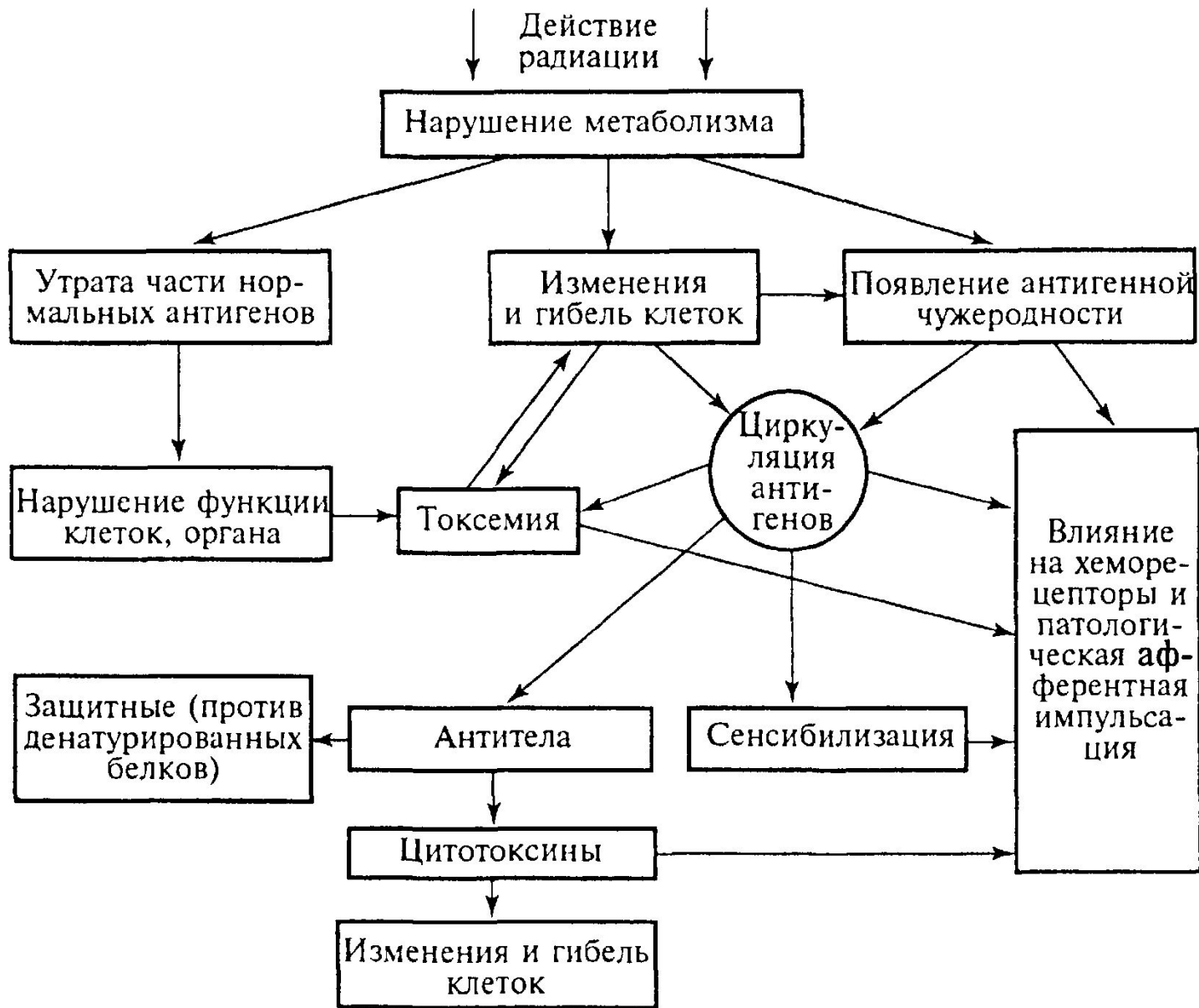


Рис. 16.2. Последовательность процессов, связанных с изменением антигенных свойств тканей и циркуляцией тканевых антигенов после облучения (по Р. В. Петрову, 1962)

# **ФАРМАКОХИМИЧЕСКАЯ ПРОТИВОЛУЧЕВАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА**

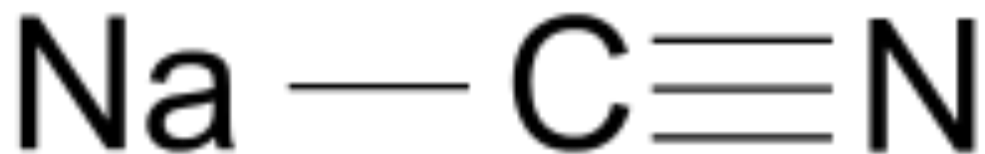
**Реальная возможность повышения радиорезистентности организма состоит в применении средств противолучевой защиты, под которыми понимают специальные фармакологические препараты – радиопротекторы, или создание гипоксического состояния кратковременным вдыханием обедненных кислородом газовых смесей.**

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

# ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

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

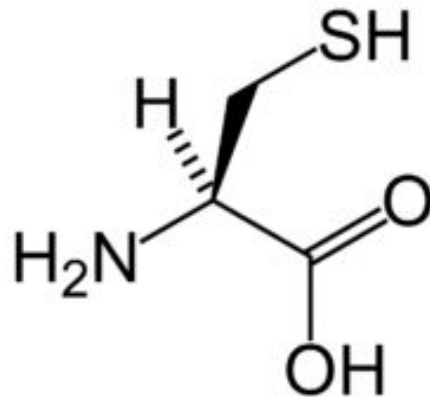
Цианид натрия очень токсичен. При попадании в организм он ингибирует ферменты тканевого дыхания, и ткани теряют способность усваивать кислород из крови.





# ЦИСТЕИН

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



**Несмотря на обилие испытанных средств, наиболее перспективные и высокоэффективные из них относятся к двум большим классам соединений:  
*индолилалкиламинам и меркаптоалкиламинам.***

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

# МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВО- ЛУЧЕВОЙ ЗАЩИТЫ

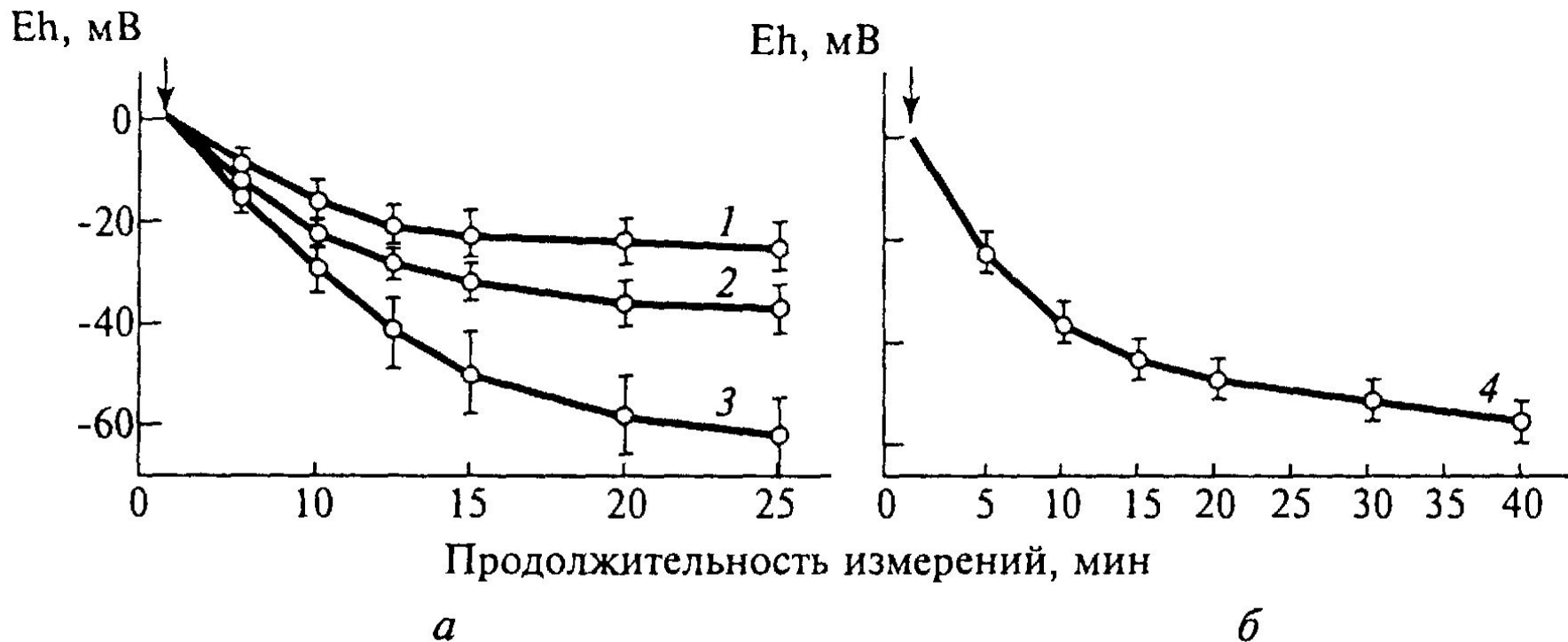
# ПЕРЕХВАТ И ИНАКТИВАЦИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

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

**Противоречит противорадикальному механизму тот факт, что локальное внутриклеточное содержание протекторов значительно ниже, чем эффективные концентрации в облучаемых растворах, а способность реагировать с радикалами едва ли выше, чем у различных клеточных метаболитов. Серьезное возражение, наконец, состоит в том, что радиочувствительность ферментов, нуклеиновых кислот и других биологически важных соединений резко снижается при переходе от растворов к клетке и организму.**

# ИЗМЕНЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО- ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА

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



**Рис. 19.3.** Изменение окислительно-восстановительного потенциала ( $Eh$ ) в подкожной клетчатке мышей при внутрибрюшинном введении гаммафоса (а) и гутимины (б) в различных дозах:

1 — 88 мг/кг, 2 — 175 мг/кг, 3 — 350 мг/кг, 4 — 220 мг/кг; стрелкой обозначен момент облучения

**Гипотеза о связи радиозащитного эффекта с состоянием окислительно-восстановительного потенциала экспериментально не подтверждается.**



# ГИПОТЕЗА БИОХИМИЧЕСКОГО ШОКА

В 1964 г. З. Бак и П. Александер попытались выявить общность механизма защитного действия для широкого круга серосодержащих протекторов. Они обратили внимание на связь защитного эффекта тиолов с изменениями, происходящими под их действием в клетках. Оказалось, что различные морфологические и функциональные сдвиги коррелируют по времени и степени выраженности с защитным эффектом. К числу таких сдвигов относятся: ингибирование метаболических реакций, исчезновение крист в митохондриях и размытие матрикса, нарушение проницаемости плазматических мембран и другие нарушения. Комплекс этих изменений, получивших название *«биохимического шока»*, наблюдался только для тех SH-соединений и их концентраций, которые оказывают эффективную защиту.

В дальнейшем было показано, что «биохимический шок» возникает не только при защите клеток SH-соединениями, но и при действии других радиозащитных агентов, что дало основание предположить, что его связь с модификацией повреждения клеток не случайна.

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



# ***МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СЕРОАЗОТСОДЕРЖАЩИХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ:***

**непосредственно воздействуют на возбужденные молекулы биосубстрата, в момент воздействия ионизирующего излучения и нормализуют их физическое состояние путем восстановления электронного слоя;**

**временно, обратимо угнетают активные молекулы биосубстрата «защищая» их от поражения;**

**инактивируют образующиеся жирокислотные радикалы на стадии образования гидроперекисей, чем блокируют цепные реакции и существенно снижают количество радиотоксинов в лимфе;**

**связывают двухвалентные металлы – катализаторы окисления, что способствует обрыву реакций перекисного окисления;**

**усиливают дренажно-детоксицирующую функцию лимфатической системы, что проявляется в увеличении лимфовыделения.**

**Спасибо за внимание!!!**