

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

Ю. Б. КУДРЯШОВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

CHEMICAL PROTECTION FROM RADIATION DAMAGE

Yu. B. KUDRYASHOV

Issues of protecting organisms from acute and chronic ionizing exposure are considered. The problems related to the application of chemical radioprotective compounds, and also with use of products of a natural origin which increase radioresistance of organisms in unfavorable natural environment and during radiotherapy are discussed.

Рассмотрены вопросы защиты организмов от острого и хронического ионизирующего облучения. Обсуждены проблемы, связанные с применением противолучевых химических средств, а также с использованием продуктов природного происхождения в качестве препаратов, повышающих радиостойкость организмов как в неблагоприятных природных условиях, так и при лучевой терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло более полвека с тех пор, как были открыты первые химические соединения, которые снижают поражающее действие ионизирующей радиации на организмы лабораторных животных. Этот эффект получил название химической защиты от лучевого поражения, а вещества, способные осуществлять химическую защиту, стали называть радиопротекторами, поскольку защитное действие радиопротекторов проявляется, как правило, в том случае, когда они вводятся в организм незадолго (обычно за 10–30 мин) до острого облучения.

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 радионуклидов¹ из организма.

РАДИОПРОТЕКТОРЫ, ЗАЩИЩАЮЩИЕ ОТ ОСТРОГО ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

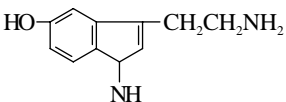
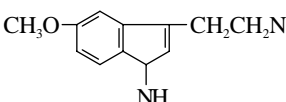
Среди первых радиопротекторов были в основном вещества, содержащие в своей молекуле тиольную (–SH) и аминную (–NH₂) группы. В дальнейшем в экспериментах на лабораторных животных и клетках были изучены радиопротекторные свойства десятков тысяч препаратов различной химической природы. Выявлено, что наиболее эффективными радиопротекторами являются представители двух классов соединений: меркаптоалкиламинов и индолилалкиламинов [1]. Некоторые из наиболее эффективных радиопротекторов представлены в табл. 1.

Интегральным показателем противолучевой эффективности радиопротекторов служит величина так

¹ Радионуклид – нуклид, ядро которого радиоактивно. Нуклид – термин для обозначения любых атомов с определенным числом протонов и нейтронов в ядре.

www.issep.rssi.ru

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-Аминоэтилтиотиуроний (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, аминоэтилтиофосфат (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.

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 ЛД_{50}), 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 радиопротекторов 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.

На рис. 1 продемонстрировано действие радиопротектора МЭА на выживаемость лабораторных белых мышей, подвергнутых общему однократному облучению рентгеновскими лучами. Кривая 1 представляет зависимость выживаемости животных от дозы облуче-

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

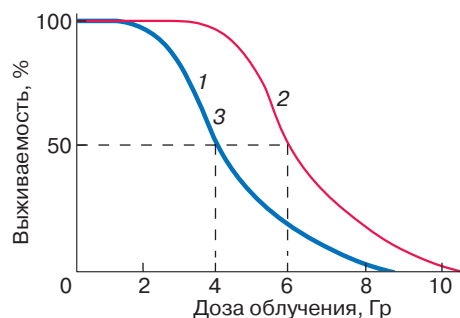


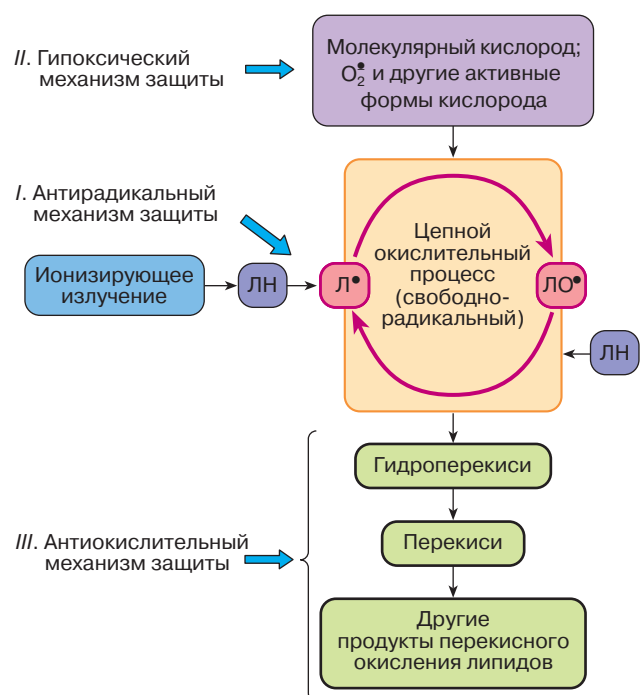
Рис. 1. Зависимость выживаемости лабораторных белых мышей от дозы рентгеновского излучения при отсутствии введения (1) и при введении МЭА до (2) или после (3) облучения

Величина полудетальной дозы здесь, как и в контрольной группе, составила 4 Гр, 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.

Механизмы противолучевого действия радиопротекторов связывают с их участием в подавлении запальных, первичных радиационно-химических реакций (например, в перехвате свободных радикалов, снижении цепных процессов окисления, восстановительных процессах) (рис. 2).

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;



ты (II). Следующий этап липопероксидации – накопление перекисных продуктов – контролируется различными ферментами (каталазой, пероксидазой, цитохромом с-450) и антиоксидантами (тиолами, биогенными аминами) в клетке, стимуляция активности которых производится радиопротекторами непосредственно перед острым облучением или разнообразными адаптогенами при хроническом лучевом воздействии. Так реализуется антиокислительный механизм защиты (III), приводящий к разрушению и (или) предотвращению образования избытка перекисных продуктов, к нормализации их стационарного уровня (обычно до 1 мкМ)

- 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.

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

Рис. 2. Последовательность действия радиозащитных средств, ослабляющих развитие лучевых окислительных процессов в липидах биологических мембран.

Ионизирующее излучение интенсифицирует образование активных радикалов липидов $Л•$ и $ЛО•$ (последний образуется в присутствии кислорода и его активных форм), гидроперекисей, перекисей и других продуктов перекисного окисления липидов, которые в норме осуществляют важные биологические функции, а в патологии, накапливаясь в клетке в избытке, обладают вредным, токсическим действием [3, 6]. Эффект защиты от лучевого поражения, а точнее, от избыточного накопления продуктов липопероксидации носит сложный многоэтапный характер.

На первом этапе многие радиопротекторы способны снижать образование свободных радикалов, разрушать или предотвращать их образование в клетке (антирадикальный механизм защиты, I).

На этапе образования окислительных радикалов могут быть использованы защитные препараты, обладающие способностью снижать доступ кислорода из крови в клетку (например, мет- и карбоксигемоглинообразователи, вазоконстрикторы), уменьшать уровень активных форм кислорода [2–5], например при активации супероксиддисмутазы, а также других ферментов, или непосредственно создание условий облучения в среде, обедненной кислородом (например, при лучевой терапии рака). Это гипоксический механизм защиты (II).

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 радиобиологии 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 и рис. 3).

При снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе здоровые ткани обедняются кислородом в большей степени, чем опухолевые. Газовая гипоксия оказывает дифференцированное действие: организм-опухоленоситель 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 гипоксиррадиотерапии в клинике [6].

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

В последнее десятилетие в связи с опасностями радиоэкологического кризиса особое внимание уделяется поиску путей защиты от действия хронического облучения ионизирующими излучениями низкой интенсивности в природных условиях. Традиционные радиопротекторы с их кратковременным действием и высокой токсичностью оказались непригодными при хроническом облучении. Как показали исследования, проводившиеся в различных странах, в том числе и в России, для этой цели наиболее целесообразно использовать биологически активные вещества природного происхождения. Не обладая высокой противолучевой активностью в условиях острого облучения, эти вещества в отличие от классических радиопротекторов могут применяться при хроническом облучении. Благодаря отсутствию (или низкой) токсичности и хорошей переносимости они могут быть использованы в качестве пищевых добавок, которые повышают общую неспецифическую устойчивость организма, стимулируя защитные, антиокислительные резервы организма (см. рис. 2, III). К таким защитным природным веществам относятся адаптогены: фито- и зоопрепараты народной медицины (алкалоиды, полисахариды), смеси биологически активных веществ, зооэффекторы, треоны (стимуляторы кроветворения), эстрогены (соединения пролонгированного системного действия), иммуномодуляторы, мобилизующие общую устойчивость организма к заболеваниям, в том числе вызванным лучевым поражением.

Природные вещества активизируют защитные ресурсы организма, воздействуя в основном на нейрогуморальную и иммунно-гематопоетическую (кроветворную) регуляторные системы. В результате повышается общая неспецифическая резистентность организма, стимулируется эндогенный фон радиорезистентности (сложный комплекс эндогенных биологически активных соединений: аминов, тиолов и других антиокислителей, осуществляющих защитные функции и подавляющих накопление губительного для живых клеток избытка продуктов лучевого перекисного окисления, см. рис. 2).

В последнее время значительно возрос интерес радиобиологов к цитокинам – полипептидам, регулирующим рост, дифференцировку, функциональную активность клеток и их радиорезистентность. Противолучевое действие цитокинов определяется их гемо-

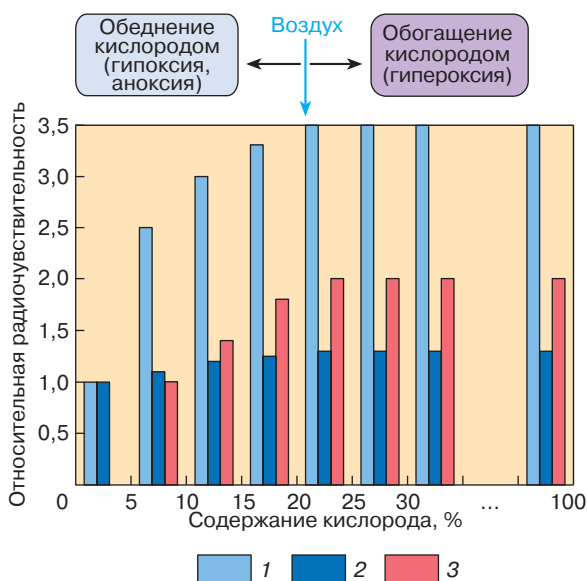


Рис. 3. Зависимость радиочувствительности биологических объектов от содержания кислорода в окружающей среде: 1 – одиночные клетки, 2 – клетки раковой опухоли, 3 – организм животных.

За единицу радиочувствительности принята ЛД₅₀: при облучении клеток в аноксии (0% O₂) или животных в гипоксии (5% O₂)

иммуностимулирующей активностью, а также способностью повышать эндогенный фон радиорезистентности. Одна из важных особенностей цитокинов – их способность сохранять повышенную радиорезистентность длительное время, до нескольких суток. Противолучевым действием обладают следующие интерлейкины: лимфокины, монокины, колониестимулирующий фактор, интерфероны. Полагают, что по крайней мере один из интерлейкинов – интерлейкин-1-β может быть использован для экстренной противолучевой терапевтической помощи при аварийных облучениях человека. Как генно-инженерный адаптоген естественного стимулятора иммуногемопоэза, он удовлетворительно переносится человеком в эффективных дозах и уже применяется в клинике.

Таким образом, адаптогены могут быть использованы в условиях, сходных с теми, которые наблюдались после радиационной катастрофы на Чернобыльской АЭС, когда сложная радиоэкологическая обстановка сочеталась со значительным психоэмоциональным и психоневротическим воздействием на контингенты радиационного риска и осложнялась действием других неблагоприятных экологических факторов (тяжелые металлы, пестициды, гербициды), усиливающих эффект собственно радиации. В таких условиях происходят снижение общей резистентности, ослабление иммунитета, повышается вероятность заболеваний (табл. 2, рис. 4).

Следует заметить, что химическая защита от лучевого поражения в расширенном понимании этой проблемы может включать также стандартные программы фармако-химического лечения заболеваний, явившихся следствием радиационного воздействия.

Таблица 2. Показатели заболеваемости по основным классам болезней для ликвидаторов (участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986–1987 годах) и для населения России в целом, на 10⁵ человек

| № п/п | Основные классы болезней | Ликвидаторы | Население России |
|-------|--------------------------------------|-------------|------------------|
| 1 | Новообразования | 747 | 788 |
| 2 | Злокачественные новообразования | 233 | 140 |
| 3 | Болезни крови и кроветворных органов | 339 | 94 |
| 4 | Болезни органов пищеварения | 9 739 | 2 635 |
| 5 | Болезни органов кровообращения | 6 306 | 1 472 |
| 6 | Психические расстройства | 5 743 | 599 |
| 7 | Болезни эндокринной системы | 6 036 | 327 |
| 8 | Все классы болезней | 75 606 | 50 783 |

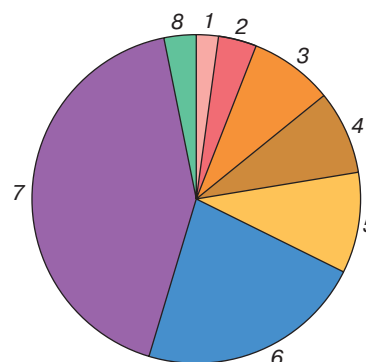


Рис. 4. Отношение тех же показателей заболеваемости у ликвидаторов по сравнению со всем населением (1–8 – см. табл. 2)

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 (декорпорация) 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 выводимые 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 иодный метод.

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

ной железы стабильным иодом предотвращает поступление в нее радиоактивного иода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый период в радиобиологических исследованиях, связанный 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.

Накопив богатый фактический материал по изучению лучевой патологии, ученые обратились к идеям древней народной медицины: помочь организму мобилизовать, усилить образование собственных защитных ресурсов, способствующих повышению общей устойчивости к ионизирующей радиации и вредным факторам среды. Благодаря этим идеям уже сейчас предложено значительное количество препаратов, пищевых добавок и веществ, многие из которых хорошо известны в народной медицине, но впервые используются в целях защиты организма от вредных последствий хронического облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения. М.: Изд-во МГУ, 1985. 147 с.
2. Кудряшов Ю.Б. Лучевое поражение критических систем // Лучевое поражение / Под ред. Ю.Б. Кудряшова. М., 1987. С. 5–72.
3. Свободные радикалы в биологии / Под ред. У. Прайора. М.: Мир, 1979. Т. 1. 318 с.; Т. 2. 328 с.
4. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 3. С. 4–10.
5. Мерзляк М.Н. Активированный кислород и жизнедеятельность растений // Там же. 1999. № 9. С. 20–26.
6. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. шк., 1988. 424 с.

Рецензент статьи С.В. Шестаков

* * *

Юрий Борисович Кудряшов, доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики и зав. отделом радиоэкологии Экоцентра МГУ, лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РФ, участник ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Область научных интересов — радиобиология, радиоэкология, радиология, биофизика, биохимия, физиология. Автор более 250 научных работ, в том числе 11 монографий, учебников и учебных пособий, одного иностранного и десяти российских патентов.