

УДК 612.119 + 612.017.1 + 612.014.482

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГРУППОВОЙ И ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Кузьменко Е.В.

*Государственное Учреждение «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
АМН Украины», Харьков, Украина
E-mail: radimir 07@meta.ua*

Представлены данные о современных подходах оценки групповой и индивидуальной радиочувствительности организмов. Обсуждаются механизмы индивидуальных реакций организма в ответ на повреждающее действие радиации и интегральный ответ кроветворной и иммунной систем. Рассматриваются различные методологические подходов к оценке индивидуальной радиочувствительности организмов.

Ключевые слова: индивидуальная радиочувствительность, система иммунитета, система кроветворения.

Проблема радиочувствительности занимает центральное место в радиобиологии, ибо познание природы радиочувствительности и механизмов ее регуляции имеет огромное значение в общебиологическом плане. В самом широком смысле термин радиочувствительность можно принять для обозначения способности биологической сущности быть модифицированной с помощью излучения [1]. Каждому биологическому виду свойственна своя мера чувствительности к действию ионизирующей радиации, своя радиочувствительность. Степень радиочувствительности сильно варьирует в пределах одного вида – индивидуальная радиочувствительность [2].

Оценка индивидуальной радиочувствительности организма и возможности ее прогнозирования является одной из актуальных научно-практических проблем радиобиологии. Чтобы получить представление о радиочувствительности высших организмов, необходимы не только сведения о путях реализации лучевого повреждения на клеточном уровне, но и понимание роли «надклеточного» уровня интеграции. Лучевое повреждение на субклеточном и клеточном уровнях включает в организме ряд последовательных реакций, включая все организации интегральной системы. Интегрирующие регуляторные системы при облучении повреждаются и их нормальная активность нарушается. Кроме того, радиационные эффекты активируют функции гомеостатической регуляции, общее значение которых заключается в мобилизации компенсаторных механизмов, предназначенных для восстановления нарушенного динамического равновесия данной системы. В этом случае такие реакции имеют «неспецифический» характер и их значение следует рассматривать в развитии «специфических» радиационных эффектов [3].

В решении вопросов радиочувствительности организмов важную роль играют сравнительные аспекты. Накоплен обширный материал, свидетельствующий о неодинаковой чувствительности к воздействию ионизирующего излучения как на клеточном уровне (различные стадии клеточного цикла (M>S); на различные типы клеток (сперматоциты>клетки костного мозга); различные стадии клеточной дифференцировки; клеточные линии, полученные от разных видов млекопитающих, или клетки человеческого происхождения, полученные от здоровых доноров и пациентов с генетическими нарушениями; клеточные организмы), так и на уровне организма [4, 5].

По относительной радиочувствительности с учетом пролиферативной потенции и степени дифференцировки различают несколько классов клеток млекопитающих [6]. Класс 1 – вегетативные интермитотические клетки. Это быстро делящиеся, короткоживущие, радиочувствительные клетки, дочерние клетки которых или дифференцируются, или образуют клетки, подобные родительским. В этот класс входят такие клетки как гемоцитобласты, лимфобласты, эритробласты, миелобласты, клетки крипт кишечника, клетки слизистой оболочки желудка, сперматогонии типа А, овогонии, эпидермальные клетки, лимфоциты. Лимфоциты принадлежат к этому классу не потому, что они быстро пролиферируют, а благодаря их высокой радиочувствительности, лежащей в основе интерфазной гибели при низких дозах радиации. Класс 2 – дифференцирующиеся интермитотические клетки. Они обладают весьма высокой скоростью пролиферации. Образующиеся дочерние клетки дифференцируются и становятся радиорезистентными. Это клетки промежуточных стадий миелопоэза, эритропоэза, сперматогонии типа В и овогонии. Класс 3 – мультипотентные соединительнотканые клетки. Эти клетки делятся нерегулярно в ответ на повреждение и раздражение. К ним относятся эндотелий, фибробласты и мезинхимальные клетки. Класс 4 – покоящиеся постмитотические клетки. Эти клетки относительно радиорезистентны и в норме не делятся. Примерами их могут служить эпителиальные клетки слюнных желез, печени, почек, поджелудочной железы и легких, ретикулярные клетки кроветворной ткани, интерстициальные клетки семенников и яичников, паренхиматозные клетки потовых и эндокринных желез. Класс 5 – фиксированные постмитотические клетки. Эти клетки не делятся, они высокорезистентны. К ним относятся зрелые нервные и мышечные клетки, сперматозоиды и эритроциты.

Определяющим фактором индивидуальной радиочувствительности является система регуляции гомеостаза. При радиационном воздействии, вызывающем нарушение равновесия различных систем, наступает повреждение систем, функционирование которых направлено на устранение повреждения [6, 7].

Индивидуальную радиочувствительность можно изучать с позиции этой концепции и искать связь между эффективностью гомеостатических регуляторных механизмов и индивидуальными проявлениями радиационного повреждения [8].

Реакции организма в ответ на повреждающее действие радиации не исчерпываются автономными изменениями физиологических параметров и функций, а представляют собой взаимообусловленный интегральный ответ разнообразных функциональных систем. Существенную роль в их интеграции

играют кроветворная и иммунная системы, являющиеся важным источником информации о состоянии внутренних резервов организма [9, 10].

Многие авторы использовали в прогностических целях информацию о состоянии системы кроветворения. В работах [11–13] обнаружены более низкие средние уровни лейкоцитов до облучения в периферической крови крыс, которые выживали после облучения в полулетальной дозе. В работе [14] в экспериментах на крысах показано прямую корреляцию между лейкоцитозом, индуцированным адреналином и уровнями периферических лейкоцитов в фазе пострадиационного восстановления.

Участие системы крови в адаптации организма к экстремальным факторам определяется, как природой воздействия, так и состоянием кроветворной ткани.

В работе [15] было описано, что более высокая радиорезистентность наблюдается у тех мышей, которые имеют более активный эритропоэз в физиологических условиях. Нелинейную корреляцию между количеством спонтанных обертаций в костном мозге лабораторных животных (крыс) и пролиферативной активностью стволовых кроветворных клеток индивидуума наблюдали Karfēb Z., Kaukalova V. [16]. Наибольшая радиочувствительность отмечается у стволовых и коммитированных клеток (D_0 до 1,9 Гр). Миелобласты более устойчивы к действию радиации ($D_0 = 3,0–3,5$ Гр), а промиелоциты и миелоциты весьма радиорезистентны ($D_0 = 8,5$ и $10,0$ Гр соответственно). Для эритробластов D_0 составляет около 1,0 Гр, для базофильных нормобластов – 0,5 Гр, полихроматофильных нормобластов – 4,7 Гр, оксифильных нормобластов – 8,3 Гр, для ретикулоцитов – 12,9 Гр. Зрелые клеточные элементы крови (лейкоциты, тромбоциты и эритроциты) достаточно устойчивы к действию ионизирующего излучения ($D_0 > 15$ Гр), и изменение их количественного содержания в крови после облучения связано только с естественным процессом их убыли после завершения жизненного цикла и отсутствием поступления в периферическую кровь новых зрелых клеток [17].

После воздействия радиационного агента в костном мозге быстро убывает число клеток, вначале наименее дифференцированных, а затем все более зрелых, так как естественная их убыль не компенсируется в достаточной степени поступлением новых клеток из истощенных отделов [17]. После первичного опустошения, прогрессирующего приблизительно в течение недели, следующей за облучением, наблюдается кратковременное увеличение их числа. Это так называемый «абортный подъем», который объясняют тем, что сохранившие жизнеспособность клетки пролиферирующего отдела (возможно, и частично поврежденные, но способные к некоторому количеству делений стволовые клетки) после возобновления митотической активности обеспечивают повышение клеточности костного мозга. Однако этот источник при отсутствии пополнения из стволового отдела быстро истощается и абортный подъем сменяется прогрессирующим снижением числа клеток (вторичное опустошение). Этот процесс наиболее четко проявляется у гиперреактивных животных по сравнению с гипореактивными.

Истинное восстановление костномозгового кроветворения в облученном организме происходит на основе пролиферации сохранивших жизнеспособность СКК. Характерно, что в начале процесса восстановления стволовые клетки

пролиферируют, воспроизводя себе подобных, и практически не выходят в следующие пулы (так называемый «блок на дифференцировку»). И лишь когда их число достигнет уровня, приближающегося к нормальному, начинается поступление клеток в пролиферативно-созревающий отдел. Поэтому, чтобы началось восстановление числа клеток в периферической крови, требуется довольно длительное время, необходимое для самовоспроизведения популяции стволовых клеток, прохождения через пролиферативно-созревающий и созревающий отделы. И только по завершении этих этапов потомки сохранившихся стволовых клеток начинают поступать в периферическую кровь (если, конечно, организм не погибнет).

Чем больше СКК сохранило жизнеспособность, тем раньше начнет восстанавливаться число функциональных клеток в крови. Количество сохранившихся стволовых клеток зависит от дозы облучения, их радиочувствительности, а также от индивидуальных особенностей организма [18, 19].

После облучения в дозах 2,0–4,0 Гр в начале второй недели, в период, соответствующий описанному ранее абортному подъему, отмечается повышение митотической активности клеток костного мозга, увеличивается количество недифференцированных клеток. К концу третьей недели обнаруживается увеличение числа клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков. При более высоких дозах облучения проявления абортного подъема выражены значительно слабее.

С конца третьей недели после облучения в дозах более 2,0–3,0 Гр в костном мозге прогрессирует аплазия, проявляющаяся жировой атрофией. Одновременно обнаруживаются и признаки регенерации: микроочаги недифференцированных клеток и клеток ранних генераций эритроидного и миелоидного ростков, а также усиление пролиферации стромальных клеток. В последующем очаги кроветворной ткани разрастаются достаточно быстро, обеспечивая восстановление функции кроветворения [20].

Морфологические изменения костномозговых клеток, связанные с их непосредственным повреждением (пикноз ядра, кариорексис, разрушение или оточность ядра), обычно удается зарегистрировать в первые часы после облучения. Разрушенные клетки довольно быстро удаляются. Позже начинают обнаруживаться клетки с аномалиями, связанными с нарушениями митозов: гигантские клетки, клетки с гиперсегментированным ядром, с аномальными митотическими фигурами, хромосомные фрагменты в интерфазных клетках. Максимум выхода этих клеток приходится на 12–24 ч. после облучения. К третьему дню большинство таких клеток также исчезает.

Убыль числа функциональных клеток начинается, когда последние клетки, поступившие к моменту облучения в созревающий отдел, выйдут в периферическую кровь, то есть через срок, соответствующий времени прохождения клеток через этот отдел в норме. Содержание в крови нейтрофильных гранулоцитов, прохождение которых через отдел созревания составляет 5–6 суток, начинает снижаться именно с этого времени.

Скорость уменьшения числа клеток в крови тем выше, чем короче продолжительность их циркуляции после выброса из костного мозга. Довольно большой срок между облучением и развитием максимальной нейтропении (это

происходит к концу третьей недели) объясняется тем, что с середины второй недели после облучения в периферической крови развивается абортный подъем содержания гранулоцитов. Однако, скорость протекания данного процесса может зависеть от реактивности индивидуумов [21].

Для изменения числа нейтрофилов после облучения характерна еще одна особенность. Это нейтрофильный лейкоцитоз перераспределительного генеза, наблюдающийся в течение первых суток после воздействия радиации. Чем выше доза облучения и чем реактивнее организм, тем более выраженнее и продолжительнее развивающийся нейтрофилез. Причины выброса в кровь в это время значительного числа зрелых нейтрофильных клеток связывают с влиянием на костный мозг экстремедуллярных факторов, в частности, с возрастанием в крови на ранних сроках после облучения содержания катехоламинов и других биологически активных веществ [22].

В динамике изменения числа нейтрофилов крови после облучения можно выделить несколько фаз:

- начальный или первичный нейтрофилез;
- лаг-фаза (в это время естественный выход в ткани нейтрофилов крови компенсирован поступлением этих клеток из пула созревания);
- первичное опустошение;
- абортный подъем;
- вторичное опустошение;
- восстановление.

Лимфоциты погибают уже в ранние сроки после облучения, соответственно их уровень в периферической крови быстро снижается. Относительно малое содержание моноцитов в периферической крови затрудняет оценку изменений их числа после облучения, тем более что процентное содержание этих клеток в лейкоцитарной формуле существенно не изменяется. Поэтому при резком снижении после облучения общего числа лейкоцитов в крови можно говорить о не менее глубоком уменьшении абсолютного количества моноцитов [21, 23].

Содержание тканевых макрофагов в течение первой недели после облучения существенно не меняется. Функциональная активность этих клеток также не изменяется или даже оказывается повышенной. В то же время загруженность этих клеток продуктами тканевого распада снижает эффективность их участия в системе противомикробной защиты. В период выраженных проявлений лучевого поражения число клеток системы мононуклеарных фагоцитов снижается [24].

Динамика содержания тромбоцитов после облучения имеет сходство с изменениями количества нейтрофилов. Абортивный подъем бывает выражен только после облучения в сравнительно невысоких (до 3,5 Гр) дозах. В фазе вторичного опустошения наблюдается глубокая тромбоцитопения: к концу 3–4 недели после облучения в среднетлетальных дозах количество тромбоцитов достигает 5–8 % от нормального уровня [25].

Содержание эритроцитов после облучения уменьшается в медленном темпе и умеренно, поскольку зрелые эритроциты достаточно радиорезистентны, а продолжительность жизни этих клеток составляет около 100 дней. Даже при полном

прекращении их образования число эритроцитов в крови вследствие естественного отмирания снижается примерно на 1 % за день [23].

Кроме количественных сдвигов, в клетках крови после облучения обнаруживаются и морфологические изменения: гомогенизация ядер лимфоцитов, появление лимфоцитов с микроядрами, гигантских гиперсегментированных нейтрофилов, гигантских тромбоцитов и тд.

Таким образом, ионизирующие излучения существенным образом влияют на кроветворную систему.

Для изучения групповой и индивидуальной радиочувствительности можно использовать и другие функциональные системы. Нарушение структуры иммунной системы ионизирующим излучением непременно ведет к возникновению иммуннодефицитных состояний [26].

Основной функцией иммунной системы является защита организма от воздействия чужеродных антигенов и контроль за поддержанием генетического постоянства внутренней среды организма. Эту функцию иммунная система выполняет с помощью естественных и адаптивных (приобретенных) механизмов. В основе естественного иммунитета лежит действие неспецифических механизмов, связанных с функционированием клеточных (нейтрофилы, макрофаги, НК-клетки и др.) факторов. Факторы естественного иммунитета относительно радиоустойчивы и поражаются лишь при очень высоких дозах облучения. Специфический иммунитет, основанный на свойствах Т- и В- лимфоцитов избирательно отвечает на чужеродные вещества, напротив, высоко чувствителен к действию радиации [26, 27].

Лимфоциты относятся к числу наиболее радиочувствительных клеток в организме и гибель их отмечается уже после радиационного воздействия в десятых долях грая, а также в большей степени зависит от индивидуальной чувствительности организмов. При этом погибают не только молодые делящиеся клетки, но и зрелые лимфоциты. Среди радиочувствительных клеток выделяются Т-лимфоциты (Т-хелперы и Т-супрессоры), В-лимфоциты и тимоциты вилочковой железы. Радиочувствительность В-лимфоцитов выше, чем Т-лимфоцитов, а радиационная устойчивость Т-супрессоров несколько больше, чем Т-хелперов. Тимоциты также различаются по своей радиочувствительности: максимальная радиопоражаемость отмечается у камбиальных клеток, а наибольшая радиорезистентность – у эпителиальных клеток. Кроме того, среди Т-лимфоцитов имеется сравнительно небольшая популяция радиоустойчивых клеток, которые сохраняют свою функциональную активность после облучения в весьма высоких дозах (6–10 Гр, а по некоторым данным – до 20 Гр). Размер данной популяции может зависеть от индивидуальных особенностей организма. Эти клетки являются одновременно кортизонрезистентными. Их содержание составляет около 3–8 % от всех Т-лимфоцитов и, возможно, они представляют собой Т-клетки памяти [28].

С высокой радиочувствительностью зрелых популяций лимфоцитов крови и их интерфазной гибелью в первый день после воздействия ионизирующего излучения связано и быстрое развитие лимфопении после облучения. Интерфазная гибель лимфоцитов начинается через 6 ч. и завершается через 3 сут. после радиационного воздействия. Разрушение лимфоцитов после облучения происходит как в

лимфоидных органах (тимус, лимфатические узлы, селезенка, лимфоидные образования в кишечнике), так и в периферической крови и лимфе. В результате снижения числа лимфоцитов в крови можно обнаружить уже через десятки минут после облучения, а к 3-м суткам число лимфоцитов снижается до минимальных величин. Глубина снижения уровня лимфоцитов, так же как и других клеток периферической крови, прямо зависит от дозы облучения и индивидуальной реактивности организмов [29].

Воздействие радиации на лимфоидную ткань приводит не только к гибели лимфоцитов, но и вызывает значительные изменения их функциональной активности. Это, в свою очередь, может приводить к извращению иммунного ответа как в ближайшие сроки, так и (что особенно важно) в отдаленном периоде после лучевого воздействия.

Так, уже в ближайшие минуты – часы после облучения, как для В-лимфоцитов, так и особенно для Т-лимфоцитов, характерна утрата имеющихся на их поверхности клеточных рецепторов для различных антигенов, что связано с вмешательством ионизирующих излучений в процесс реаранжировки генов TCR (антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов). Пострадиационное изменение экспрессии молекул адгезии приводит к нарушению распределения лимфоцитов в крови и лимфоидных органах, и фактически искажает пространственную организацию иммунной системы.

Уже в ранние сроки после облучения значительно снижается способность В-лимфоцитов к выработке специфических иммуноглобулинов в ответ на антигенную стимуляцию. Это угнетение прямо коррелирует с динамикой депопуляции лимфоидных органов и индивидуальной чувствительностью организмов, а наиболее выражено в случае введения антигена через 1-2 суток после облучения. Еще одним ближайшим результатом радиационного воздействия является снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов, их миграционных свойств. Гибель в результате облучения Т-лимфоцитов сопровождается снижением в организме их цитотоксических функций. Воздействие ионизирующих излучений приводит к нарушению баланса Т-хелперов классов Th1 и Th2, которые определяют соотношение клеточноопосредованной и гуморальной составляющей иммунного ответа.

Дифференцировка Th1 поддерживается макрофагами через выработку интерлейкина-12, а развитие Th2 регулируется интерлейкином-4. В свою очередь продукт Th1 γ -интерферон стимулирует активность макрофагов.

Воздействие ионизирующих излучений существенным образом меняет функциональную структуру иммунной системы, сдвигая баланс Th1/ Th2 сначала в сторону Th1, а в более отдаленные сроки – в сторону Th2. Следствием этого является наблюдаемое в ранние сроки после облучения преимущественное подавление антибактериальной защиты и других форм гуморального иммунитета, что наряду с другими факторами (лимфо- и гранулоцитопения, нарушение функциональной активности макрофагов и др.) является причиной развития синдрома инфекционных осложнений в период разгара острой лучевой болезни. Степень проявления инфекционных осложнений во многом зависит от индивидуальных особенностей организма. В отдаленном периоде угнетение Th1 – зависимого звена иммунной

системы проявляется ослаблением противоопухолевого иммунитета. Установлено, что чем выше зависимость иммунного ответа от тимуса, тем сильнее проявляется эффект радиации. Действие ионизирующих излучений на тимусзависимое звено иммунной системы складывается из непосредственного влияния на Т-клетки и опосредованного действия через строму тимуса [30]. Важным аспектом действия ионизирующих излучений на иммунитет является также его влияние на систему цитокинов – продуктов активированных клеток иммунной системы. Действие радиации на эту систему сильно зависит от природы клеток продуцентов цитокинов. Так, образование лимфокинов *in vivo* подавляется в связи с массовой гибелью вырабатывающих их лимфоцитов, хотя сам по себе процесс продукции цитокина может стимулироваться радиацией. В то же время воздействие ионизирующих излучений приводит к увеличению выработки интерлейкина-1, -6 и фактора некроза опухоли. Стимуляция выработки этих цитокинов облучением особенно интересна, потому что интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей сами по себе обладают радиопротекторным действием, реализуемым при участии интерлейкина-6, а в сочетании с интерлейкином-1 радиозащитная активность проявляется также у гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального фактора. Эти факты, вероятно, свидетельствуют о том, что некоторые эффекты радиации связаны с ослаблением или ликвидацией вызванных ею же последствий [31, 32].

Таким образом, ионизирующие излучения существенным образом влияют на иммунную систему, вызывая широкий спектр ее реакций – от изменения регуляции иммунного ответа до гибели иммунокомпетентных клеток. Так, изменение экспрессии молекул адгезии, приводя к нарушениям распределения лимфоцитов, искажает пространственную организацию иммунной системы. Ее временная организация нарушается вследствие повреждения эпителия тимуса и связанного с этим «перевода иммунологических часов» в сторону старения. Примером искажения внутренней структуры иммунной системы является нарушение баланса Th1/ Th2, и, как следствие, дисрегуляция клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа. Вмешиваясь в процесс селекции клонов лимфоцитов, облучение влияет на главную функцию иммунной системы – распознавание «своего» и «чужого» и дискриминацию последнего. Наконец, вмешательство в систему цитокиновой регуляции формирования и функционирования иммунитета, как и изменение под влиянием облучения выработки клетками иммунной системы антитканевых антител, обуславливает новый, измененный характер ее взаимодействия с другими регуляторными системами организма, прежде всего с нервной и эндокринной [33, 34].

Индивидуальная радиочувствительность является сложным признаком, который обусловлен действием как генетических, так и средовых факторов [35, 36]. Кроме того, радиочувствительность является индивидуальным признаком, варьирующим от индивида к индивиду в пределах одного вида.

В обстоятельной сводке данных по индивидуальной изменчивости радиочувствительности млекопитающих [37] показано, что в популяции существует диапазон распределения особей по радиочувствительности, большая часть особей характеризуется средней чувствительностью к действию ионизирующей радиации,

14–20 % оказываются заметно более радиорезистентными (мало (гипо-) чувствительными) а 10–20 % – заметно более радиочувствительными (гиперчувствительными). Разница в реакции на радиацию между гипо – и гиперчувствительными особями может быть многократной. В литературе имеется множество данных, говорящих о разной индивидуальной радиочувствительности, например: существует широкая индивидуальная изменчивость по частоте вызванных радиацией аббераций хромосом в лимфоцитах периферической крови при одинаковой радиационной нагрузке [38–40].

Термин индивидуальная радиочувствительность употребляется для выражения радиобиологического опыта, заключающегося в том, что индивидуумы одного и того же вида могут реагировать на одно и тоже облучение в разной степени [41]. Эти различия в радиочувствительности обусловлены популяционной изменчивостью – различия между разными эволюционно-генетическими группами индивидуумов. Известно, что разные популяции внутри вида значительно различаются по радиочувствительности. Например, в экспериментах на однородном генетическом материале показано, что разные линии лабораторных мышей обладают на порядок разной радиочувствительностью по развитию рака печени после облучения [42, 43]. Популяции рыжих полевок (*Clethrionomys glareolus*), обитающие в разных широтах имеют достоверные различия в продолжительности жизни после облучения как в средних, так и в абсолютных значениях. Северная популяция выделяется значительно более высокой радиорезистентностью. У полевок из центральной и южной популяций чаще наблюдались гастроэнтеральный и геморрагический синдромы. Полевки северной популяции более устойчивы к поражению желудочно-кишечной и кроветворной систем, при заданной дозе. Высокая норма радиорезистентности популяции может объясняться более активной, совершенной системой защитных реакций и репарации, что чаще всего отражает неспецифическую устойчивость к различным экстремальным агентам. Внутривидовые различия показателя обычно имеют масштабы модификационной изменчивости в рамках генетически обусловленной “нормы реакции” [44].

Повышенную устойчивость к экстремальным факторам нужно рассматривать как одну из эволюционных адаптаций, которая отчасти компенсирует относительно обедненное видовое разнообразие наземных млекопитающих региона, невысокую их численность и, таким образом, поддерживает экологическое равновесие в условиях сильной взаимосвязанности. Однако, одновременное и постоянное воздействие негативных антропогенных и природных факторов севера может вызвать ослабление популяционных приспособительных реакций и снизить жизнестойкость животных [45, 46].

Известно много примеров половой изменчивости радиочувствительности. Так, например, после облучения одной из генетически однородных линий лабораторных мышей рак печени развивался у самцов в десять раз чаще, чем у самок [47].

К настоящему времени накоплен большой материал по возрастной радиочувствительности. Радиочувствительность у мышей в первые 2–3 недели после рождения наиболее высокая, затем снижается, выходя на плато в половозрелом состоянии, и вновь повышается в последний период жизни.

В последние три десятилетия показано, что у разных видов животных наблюдается временная изменчивость радиочувствительности (сезонная, суточная). Принцип временной организации живых систем является одним из основных общих принципов биологической организации. В изучении временной организации необходимо использовать системный подход, позволяющий дать интегральную оценку ритмической структуры [48].

Многими авторами установлены достаточно существенные различия радиочувствительности биологических объектов при радиационном воздействии в разных временных условиях. В световую фазу суток наблюдают снижение смертности и поражения печени, уменьшение падения веса и увеличение ЛД₅₀ /³⁰. При постоянной освещенности или постоянной темноте искажается и сглаживается ритм радиочувствительности [49].

Большинство изучаемых показателей гомеостаза живого организма зависит от сезонных и суточных ритмов. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о влиянии биологических ритмов на обменные процессы, в том числе на скорость реакций перекисного окисления, функциональную активность физиологических процессов, реактивность и резистентность организмов к различным экстремальным факторам, в частности к действию радиации [49]. Физиологические показатели (температура, пульс, артериальное давление) также имеют синхронизированную суточную периодичность с максимальным значением в дневной и ранне-вечерний период суток и минимальными – в ночной. Эти значения на протяжении суток могут иметь большее или меньшее значение по отношению к величине общепринятой среднесуточной нормы [50].

В течение года радиочувствительность животных значительно колеблется. В зимние месяцы, начиная с января, наблюдается уменьшение радиочувствительности с минимальным значением в феврале, затем отмечено резкое увеличение смертности животных в марте. В апреле и мае количество радиочувствительных животных значительно уменьшается. В летние месяцы наблюдается постепенное увеличение процента погибших крыс до максимального значения в августе. В работе [48] радиочувствительность мышей, оцениваемая дозой, вызывающей 50 % гибель животных, в марте и августе составляла 6,53–6,88 Гр, а в феврале – мае 3,45–3,68 Гр соответственно, летом мыши погибали в более ранние сроки, чем зимой. У мышей линий Swiss и H₃C наибольшая гибель наблюдалась при облучении в ночное время (2:00 ч.). В природе сезонных колебаний радиочувствительности определенную роль играют изменения неспецифической иммунной реактивности животных в течение года. Повышение радиорезистентности лабораторных животных в осенне-зимний период и снижение в летние месяцы, отмечаемое в ряде работ, связывают с повышением обмена веществ в этот период [51].

Физиологическая изменчивость радиочувствительности существует также и между индивидуумами, находящимися в определенных физиологических состояниях (например, между беременными и небеременными, между страдающими какими-то заболеваниями и здоровыми) [52].

Все эти групповые различия в радиочувствительности определяют и широкий спектр ее индивидуальных различий в любой конкретной группе индивидуумов.

Эффект одного и того же по величине облучения будет различным для различных популяций [48].

Для каждого индивидуума существует индивидуальная критическая доза, определяемая его биологическими качествами, кратковременным состоянием его функций.

Самым простым свидетельством индивидуальности в радиочувствительности являются вариации в количественных реакциях, возникновение альтернативных феноменов (гибель–выживание) при облучении группы индивидуумов в среднелетальной дозе [44, 45].

Проблему индивидуальной радиочувствительности можно рассматривать как пример концептуального и экспериментального подхода к решению вопроса об общем значении индивидуальности в патологии. Использование индивидуальных различий как независимой переменной величины может быть значительным методологическим вкладом в изучении элементарных, более общих радиобиологических структур.

Ведется обширный поиск связей между физиологическими параметрами индивидуумов, оцененными до облучения, и проявлениями их лучевых повреждений.

Выбор методологических подходов при оценке индивидуальной радиочувствительности в основном сводится к предварительной характеристике общей реактивности организма [53].

При этом в современной радиобиологии намечаются три основных направления исследования индивидуальной радиочувствительности:

- оценка исходного состояния организма до облучения в обычных условиях его жизнедеятельности по показателям, характеризующим функциональное состояние его различных систем;
- оценка общей реактивности организма до облучения по его реакции на действие стрессового фактора;
- сопоставление реакций той или иной системы на облучение в малых дозах с его радиочувствительностью.

Многими исследователями установлена связь между общей реактивностью и радиочувствительностью. Безусловно, проблема радиочувствительности является частью общебиологических проблем реактивности и резистентности [52].

ВЫВОД

На сегодняшний день, в литературе, все данные о состоянии систем кроветворения и иммунитета (по характерным показателям), у животных с различной реакцией на стресс, в ответ на радиационное воздействие фрагментарны. В последние годы появились отдельные публикации о состоянии циркадных ритмов систем кроветворения и иммунитета у разных по реактивности животных в ответ на радиационное воздействие [53, 54]. Однако, эта проблема далека от решения. Это послужило основанием для проведения данной работы.

Список литературы

1. Cassarino D.S. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses and cell death in neurodegeneration / D.S. Cassarino, J.P. Bennett // *Brain Res. Rev.* – 1999. – Vol. 29. – P.1–25.
2. Температурний стрес як модифікатор радіаційних уражень / М.О.Дружина, Н.К. Радіонова, А.І. Липська [та ін.] // V з'їзд радіобіологічного товариства України, 15 – 18 вересня, 2009 р.: тези доп. – Ужгород, 2009. – С. 8.
3. Григорьев А.Ю. Индивидуальная радиочувствительность / Григорьев А.Ю. – М.: Медицина, 1991. – 80 с.
4. Копылов А.Н. Модифицирующее влияние слабых переменных магнитных полей на некоторые показатели функционального состояния и радиорезистентность животных : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.01 «Радиобиология» / А.Н.Копылов. – М., 1984. – 21 с.
5. Kovalev S.M. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radiosensitivity / S.M. Kovalev, L.E. Smirnova // *AFRR1 Contact Report.* – 1996. – № 96 – 1. – P. 202 p.
6. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет / А.А. Ярилин // *Радиационная биология и радиоэкология.* – 1997. – Т.37, вып. 4. – С. 597–603
7. Arjona A. The circadian gene mPer2 regulates the daily rhythm of IFN-gamma / A. Arjona, D.K. Sarkar // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2006. – Vol.26 (9). – P. 645–649.
8. Amelioration of radiation-induced oxidative stress and biochemical alternation by SOD model compounds in pre-treated γ -irradiated rats / A.M. Mossad, Abou – Seif, M.Mohamadd [et al.] // *J.Clinica Chimica Acta.* – 2003. – Vol. 337. – P.23–33.
9. Гипоинсулинемия и перекисное окисление липидов при эмоционально-болевым стрессе / В.В. Иванов, Н.В. Луста, Т.Н. Сатрихина [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 1990. – Т.36, №2. – С. 77 – 80
10. Kovalev E.E. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radisensitivity / E.E. Kovalev, O.A.Smimova // *AFRR1 Contact Report.* Bethesda. – 1996. – Vol. 96-1.– P. 202.
11. Selye Y. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications / Y. Selye // *Brit.J.Expr. Pathol.* – 1936. – Vol.17. – P.234–248.
12. Індивідуальні особливості відновлення лейкопоезу щурів після загального одноразового рентгенівського опромінення / О.В. Кузьменко, М.О. Іваненко, Н.А. Никифорова [та ін.] // *Український радіологічний журнал.* – 2008. – Т.ХVI, вип.2. – С. 183–187.
13. Inman R.D. Immune complex in SLE / R.D. Inman // *Clin. Rheum. Dis.* – 19992. – №8. – P. 49–62.
14. Мадиевский Ю.М. Многолетние биологические ритмы лабораторных животных / Ю.М Мадиевский, А.С. Хилко // *Сибирский медицинский журнал.* – 2006. – № 4. – С. 83–88
15. Bhatia A.L. Study on pre-treatment of melatonin against radiation-induced oxidative stress in mice / A.L. Bhatia, Kailash Manda // *J. Environmental Toxicology and Pharmacology.* – 2004. – № 18. – P. 13–20.
16. Karfeb Z. Les rythmes biologiques / Z. Karfeb, B. Kaikalova // *La resme fame.* – 2000. – № 10. – P.155–160.
17. Бенджавский Ю.И. Патология инкорпорированного радиоактивного излучения / Бенджавский Ю.И. – Минск: гос. мед. ин-т., 1999. – 36 с.
18. Мазурик В.К. Роль регуляторных систем ответа клеток на повреждения в формировании радиационных эффектов / В.К. Мазурик // *Радиационная биология, радиоэкология.* – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 26–45.
19. Immune cells in Chernobyl radiation workers exposed to low-dose irradiation / A. Chumak, D. Bazyka, N. Vyelyaeva [et al.] // *J. of Low Radiation.* – 2003. – Vol. 1, №1. – P. 19–23.
20. Иммунологические эффекты у реконвалесцентов острой лучевой болезни – результаты тринадцатилетнего мониторинга / А.А.Чумак, Д.А.Базыка, А.Н. Коваленко [и др.] // *Международный медицинский журнал.* – 2002. – № 1 (5). – С. 40–41.
21. Marker rhythms of circadian system function: a study of patients with metastatic colorectal cancer and good performance status / M. Mormont, A. Langouet, B. Claustrat [et al.] // *Chronobiol. Intern.* – 2002. – Vol. 19. – P.141–155

22. Schifferli J.A. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complex / J.A. Schifferli, Y. C.Ng, D.K. Peters // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 315. – P. 488–495
23. Touitou Y. Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors / Y.Touitou, F.Levi, A.Bogdan // *J. Cancer Res. Oncol.* – 1995 – Vol.121. – P.181–188
24. Москаленко І.П. Прояв індивідуальної реактивності щурів у пострадіаційній депресії лейкопоезу / І.П. Москаленко, Н.А. Никифорова, І.М. Лозінська [та ін.] // *Український радіологічний журнал.* – 1995. – №3. – С. 256–260.
25. Роль системы иммунитета в радиационном поражении организма. Развитие гипотезы. / А.А. Иванов, В.Н. Мальцев, Л.М. Уланова [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2001. – Т.46, №3. – С. 64–78.
26. Лысенко А.С. Роль эпифиза в защите организма от повреждения / А.С.Лысенко, Ю.В. Редькин // *Успехи физиологических наук.* – 2003. – Т.43, №4. – С.26–36.
27. T cell activation responses are differentially regulated during clinostation and space flight / V.B. Hashemi, J.E. Pencala, C. Vens [et al.] // *FASEB J.* – 1999. – Vol.13. – P. 2071–2072.
28. Ярилин А.А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Ярилин А.А. – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
29. Focan C. Chronobiological Concepts Underlying the Chronotherapy of Human Lung Cancer / C. Focan // *Chronobiol. Intern.* – 2002. – Vol.19, №1. – P. 253–274.
30. Immune system // Health effects of Chernobyl accidente. Monograph in 4 parts / A. Chumak, D. Bazyka, J. Minchenko [et al.] // Ed. By A.Vozianov, V. Bebesko, D. Bazyka. – Kyiv: DLA, 2003. – P.275–282.
31. Chronomics: circadian and circaseptan timing of radiotherapy, calories, perhaps nutriceuticals and beyond / F. Halberd, G. Cornelissen, M. Hasting [et al.] // *Jornal of Experimental Therapeutics and Oncology.* – 2003. – №3. – P. 223–260.
32. Sakakuramet al Ritmos circadianos en medicina aronautica. // *Rev. aronaut.* – 2007. – Vol. 37, № 435. – P. 109–118.
33. Clonality of the stem cell compartment during evolution of myelodysplastic syndromes and other bone marrow failure syndromes / R.Tru, L. Gondek, C.O'keefe [et al.] // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 7. – P.165–170.
34. Ito A. Long Term Health. Effect of Radioactive Contamination. Proc 2 nd ISTC/SAC seminar “Large Scale Area Remediation” VN11TF / A. Ito – Snezhinsk, 21–25 June. – 1999. – P.69–75.
35. Cytokine-induced sickness behavior / K.W. Kelley, R.M. Bluthe, R. Dantzer, [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2003. – Vol.17, № 1. – P. S112–S118
36. Горохов И.Е. Магнитоиндуцированное повышение резистентности животных при фракционированном рентгеновском облучении в малых дозах : автореф. дисс. на учен. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.01 “Радиобиология” / И.Е. Горохов. – Симферополь, 1994 – 236 с.
37. Circadian rhythms of melatonin, corticosterone and phagocytosis: effect of stress / C. Barriga, M.I. Martin, R. Tabla [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30. – P. 180–187.
38. Kovalev E.E. Estimation of Radiation Risk Based on Concept of Individual Variability of Radiosensitivity / E.E. Kovalev, O.A. Smirnova // *Betesda: Armed Forces Radiobiol Res Institute.* – 1996. – 201 p.
39. Bekoff M. Animal emotions: exploring passionate natures / M. Bekoff // *Bioscience.* – 2000. – Vol. 50. – P.861–870.
40. Стан лейкопоезу щурів різної індивідуальної реактивності в залежності від часу доби опромінення / О.В. Кузьменко, М.О. Іваненко, Н.А. Никифорова [и др.] // *Український радіологічний журнал.* – 2008. – Т.16, вип.1. – С.55–61.
41. Шилов О.И. Адренергические механизмы регуляции функций фагоцитирующих клеток периферической крови крыс при остром стрессе / О.И. Шилов, Е.Г. Орлова // *Медицинская иммунология.* – 2000. – Т.4, № 1. – С. 29–36.
42. Green D.R. Stress and the control of apoptosis / D.R. Green // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – P.418–422
43. Circadian rhythms of cytotoxic activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with malignant melanoma / N.F. Gamaleia, L.M. Skivka, A.G. Fedorchuk [et al.] // *Exp. Oncol.* – 2006. – Vol.28, № 1. – P.54–60.
44. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients / M.T. Meinardi, D.J. Veldhuisen, J.A. Gietema [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19, №10. – P. 246–253.

45. Shakib F. The human Ig G subclasses, molecular analysis of structure, function, and regulation / F.Shakib // J. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 24. – P. 389–417.
46. Rhythms in Human Bone Marrow and Blood Cells / R. Smaaland, R.B. Sothorn, O.D. Laerum [et al.] // Chronobiol. Intern. – 2002. – Vol.19, №1. – P.101–128.
47. Influence of antigen on immune complex behavior in mice / D.S. Finbloom, D.B.Magilvary, D.Harfold [et al.] // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 68. – P. 214–224.
48. Focan C. Pharmaco – economic comparative – evaluation of combination chronotherapy is standart chemotherapy for colorectal cancer / C.Focan // Chronobiol. – 2002. – Vol.19, №1. – P. 289–298.
49. X-irradiation chronosensitivity and circadian rhythmic pro- liferation in healthy and sarcoma-corying rats bone marrow / M.A. Blank, V.A.Gushchin, F. Halberg [et al.] // In vivo. – 1995. – N 4. – P. 395–400.
50. Block F. Global ischemia and behavioral deficits / F. Block // Progr. Neurobiol. – 1999. – Vol. 58. – P. 279–295.
51. Theofilopoulos A.N. The biology and detectijn of immune complex / A.N. Theofilopoulos, F.J. Dixon // Adv. Immunol. – 1999. – Vol. 28. – P. 89–220.
52. Основы медицинской радиобиологии./ [Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Лерега В.И. [и др.]; под ред. И.Б. Ушакова – СПб: Фолиант, 2004. – 223 с.
53. LeBourg E.Oxidative stress, aging and longewity in *Drosophila melanogaster* / E. LeBourg // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 498. – P.183–186.
54. Heritability of cellular radiosensitivity: a marker of low-penitence predisposition genes in breast / S.A. Roberts, A.R. Spreadbought, B. Bulmean [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1999.– Vol.65. – P.784–794.
55. Diurnal cortisol rhythms as a predictor of breast cancer survival / S.E. Sephton, R.U. Sapolsky, H.C. Kraemer [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2010. – Vol.92, №12. – P. 994–1000.

Кузьменко О.В. Сучасні підходи до визначення групової та індивідуальної радіочутливості організму / О.В. Кузьменко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 1. – С. 109-122.

Представлено дані про сучасні підходи оцінки групової та індивідуальної радіочутливості організмів. Обговорюються механізми індивідуальних реакцій організму у відповідь на пошкоджуючи дію радіації та інтегральну відповідь кровотворної та імунної систем. Розглядаються різні методологічні підходів до оцінки індивідуальної радіочутливості організмів.

Ключові слова: індивідуальна радіочутливість, система імунітету, система кровотворення.

Kusmenko E.V. Modern approaches to definition of group and individual radio sensitivity of the organism modern approaches to definition of group and individual radio sensitivity of the organism / E.V. Kusmenko // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No 1. – P. 109-122.

Data about modern approaches of an estimation of group and individual radio sensitivity of organisms are presented. Mechanisms of individual reactions of an organism in reply to damaging action of radiation and the integrated answer кровотворной and immune systems are discussed. Are considered various methodological approaches to an estimation of individual radio sensitivity of organisms.

Keywords: individual sensitivity, immune system, haemopoiesis system.

Поступила в редакцію 15.02.2011 г.