

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

В. Г. Сидякин, А. М. Сташков

Обширный экспериментальный материал по радиочувствительности и радиорезистентности подробно освещается в ряде обобщающих работ [1-5].

Однако теоретическое толкование фактического материала по радиочувствительности в общебиологическом аспекте содержит определенные противоречия.

Еще в 60-е годы перед исследователями остро возник вопрос: что же такое радиочувствительность? Причина в том, что высокому уровню фактического материала современной радиобиологии не соответствовало понимание сути данного явления.

Не случайно Г. М. Франк [6] рекомендовал перейти к новой методологии лучевых эффектов в связи с наметившимся в радиобиологии признанием определяющей роли сложного ансамбля процессов взамен представления о решающей роли поражения уникальных молекул и аналогичных этому событий.

Анализ проблемы радиочувствительности с учетом влияния на организм природных факторов, сезонных и суточных колебаний функционального состояния нервной, эндокринной, кроветворной систем, витаминного баланса и других сторон обмена веществ послужил основанием для предложения о том, что радиочувствительность - есть проявление общей резистентности и реактивности организма [7]. Это первая важная попытка определения радиочувствительности с позиций общебиологических представлений.

Формулировка нового определения радиочувствительности в широком плане ее понимания натолкнулась на серьезные трудности, определяемые выбором наиболее существенных ее критериев, что дало основание [3] поднять этот вопрос до уровня проблемы [3].

Известные радиобиологи Г. Дертингер, Х. Юнг [8], рассматривая радиорезистентность с учетом степени сложности биологических систем, выделили специальный раздел работы под названием "Что такое радиочувствительность?" Они воздержались от конкретного четкого ответа на данный вопрос и подчеркнули, что молекулярная радиобиология занимается изучением элементарных физико-химических механизмов повреждения уникальных молекул на субклеточном уровне, что не может объяснить полностью суть радиочувствительности сложных систем. По мнению авторов, от решения данного вопроса зависит дальнейшее развитие общенаучной методологии и теоретического уровня обобщений в области радиобиологии.

П. С. Ярмоненко [5] в свете более узких представлений медицинской радиологии сформулировал положение о том, что единственным и самым существенным критерием радиочувствительности является радиопоражаемость. Иначе говоря, "по своей природе

радиочувствительность - есть не что иное, как радиопоражаемость". Такая формулировка сопровождается указанием на общебиологическое значение радиочувствительности, что вызывает необходимость обстоятельной дискуссии.

В интерпретации термина "радиочувствительность" существуют противоречия, которые встречаются в ряде работ [3, 9-12]. В частности, допускается, что одна и та же ткань, например нервная, одновременно радиочувствительна и радиорезистентна, или радиочувствительность и радиопоражаемость - это различные понятия, отражающие разные биологические явления.

По мнению С. П. Ярмоненко [5], радиочувствительность следует однозначно понимать как синоним поражаемости объектов.

Альтернативой к ним служит понятие радиоустойчивость или радиорезистентность. Такой вывод сам по себе нуждается в критической оценке. Вместе с тем представляет несомненную научно-методическую ценность заключение его о том, что при сравнительной оценке радиочувствительности (радиопоражаемости, радиорезистентности, радиоустойчивости) непреложным условием должно быть использование адекватных методов и критериев конкретно для каждой ткани, каждого органа или их структур. Далее, можно поставить знак равенства, например, между радиочувствительностью организма млекопитающих и радиочувствительностью костного мозга, ибо его повреждение уже в минимальной абсолютно летальной дозе тотального облучения является вполне достаточной для гибели организма [5]. В данном примере однозначность этих фактов очевидна, так как при указанной дозе радиации доминирует абсолютная поражаемость, при которой интенсивность и неизбежность ее развития несравнимы с возможностями естественной радиорезистентности.

Однако можно ли поставить знак равенства между критериями радиочувствительности и радиопоражаемости и распространять данный принцип их однозначности на все стороны развития лучевой реакции клеток, тканей и органов при действии крайне малых (назовем пороговых) для организменного уровня доз ионизирующей радиации? При указанных дозах радиации степень радиочувствительности и радиопоражаемости может оцениваться по соответствующим локальным пороговым эффектам на структурно-молекулярном уровне, а не величиной летальности организма в целом при минимальных абсолютно смертельных дозах облучения или, например при дозе ЛД_{50/30}. Заметим, что многократные ссылки на работу [5] обусловлены тем, что она рекомендуется в качестве основного учебного пособия для студентов биологических и медико-биологических специальностей высших учебных заведений, где формируется стиль научного мышления и научно-практическая подготовка врачей и научных сотрудников.

Чтобы устранить существующие противоречия во взглядах на оценку соотношений радиочувствительности и поражаемости, прежде всего следует рассмотреть вопрос о биологических основах чувствительности, как общего свойства живых систем.

В самом элементарном смысле чувствительность - это способность живых систем воспринимать действие разнообразных по природе раздражителей и, особо отметим, электромагнитных излучений и первично реагировать путем обмена веществ и структурно-функциональных изменений.

Отражением чувствительности к различным видам излучений являются элементарные первичные физические, химические, электрические, термические и метаболические изменения в клетках на атомно-молекулярном уровне. Особое место в диапазоне электромагнитных излучений занимает ионизирующая радиация, чувствительность к которой реализуется в различных проявлениях на основе атомно-молекулярных механизмов прямого и непрямого повреждающего ее действия на организм. Возможны и другие проявления радиочувствительности, которые будут отмечены ниже. В зависимости от особенностей биологических объектов и природы раздражителей, а так же способа их действия на организм существуют определенные пороги чувствительности, при которых не возникает нарушений структуры и функций или первично не появляются необратимые повреждения в связи с развитием восстановительных процессов.

В свете общих законов раздражения действие ионизирующей радиации при всех известных ее особенностях не может быть в таком смысле исключением.

Подводя итоги накопленным в радиобиологии данным, П. Д. Горизонтов [3] все реакции организма делит на три категории: радиочувствительность, радиопоражаемость и компенсаторные процессы. Показателем радиочувствительности, по его убеждению, "следует считать минимальную (пороговую) дозу (интенсивность излучения), на которую ткань способна отвечать обычной непродолжительной, не оставляющей каких-либо последствий физиологической реакцией. Критерием радиопоражаемости является минимальная доза радиации, которая вызывает нарушения функций органа, системы или целого организма и, как правило, вызывает структурные изменения". Сущность процессов восстановления и компенсации не нуждается в особых разъяснениях. Последнюю формулировку следовало бы уточнить в том смысле, что порогом радиопоражаемости следует считать некоторую минимальную дозу радиации, вызывающую первичные эффекты поражения на структурно-молекулярном уровне клеток и тканей.

Заслуга автора состоит в том, что он впервые четко разграничил сферу исследований в области радиопатологии и физиологического уровня лучевого воздействия (радиофизиологии). Можно было бы говорить о большем - радиационно-биохимическом, радиобиофизическом и других уровнях исходной стороны биологических реакций организма на облучение, не связанных с повреждением одних или необратимым поражением других структур и функций организма.

В связи с этим заслуживает внимание рассмотрение возможных подходов к общебиологическому пониманию критериев радиочувствительности, радиопоражаемости и радиорезистентности с той осторожностью и ожидаемой долей достоверности, которые ограничи-

вают изложение собственных теоретических взглядов при условии реагирования организма в диапазоне от предельно допустимых до крайне малых доз радиации, что в дальнейшем не исключает возможность глубоко осмыслить содержание фактов, полученных с применением несколько более широкой вариации малых доз облучения.

В зависимости от дозы радиации, накопления локальных и общих изменений и повреждений последовательный переход их на более высокую ступень структурно-функциональной организации осуществляется лишь при достижении порога в развитии повреждений на предыдущем, более низком уровне биологической интеграции при обязательном участии восстановительных процессов [13, 14].

Исходя из этого общего принципа реагирования сложных биологических систем на действие повреждающих агентов, необходимо расширить теоретический аспект проблем радиочувствительности и радиопоражаемости, чтобы вывести его из спланированной сугубо патогенетических представлений.

Одной из основных причин, препятствующих системному подходу к адекватному теоретическому обобщению результатов исследований по данной проблеме, следует считать изначально сложившаяся расплывчатая и двусмысленная трактовка характера биологического действия ионизирующей радиации, с одной стороны, как раздражителя, с другой - как патогенного агента с доминированием свойств последнего [15] и др.

Очевидно, исходным в этом вопросе следует принять непреложную истину, что все без исключения агенты внешней среды, в том числе и ионизирующая радиация, способные вызвать в организме изменения, являются раздражителем в общем их понимании.

В зависимости от силы, длительности, градиента раздражения и других условий реагирования действие их на организм может быть физиологическим или патогенетическим.

В соответствии с основными законами раздражения ионизирующая радиация, как раздражитель, характеризуется показателями интенсивности (дозы), продолжительности действия и градиента раздражения (скорости создания дозы во времени или мощности). В зависимости от величины этих показателей, структурно-функциональных особенностей объекта и его частей, способа, механизма и конечного результата действия на биосубстрат, биологический эффект ионизирующей радиации может быть как патогенетическим, так и физиологическим по тем или иным проявлениям ответных реакций.

С физико-химической и физиологической точек зрения такие варианты событий аналогичны действию общих законов раздражения. Например, в радиорезистентных тканях при определенных дозах радиации структурно-функциональные изменения могут предшествовать развитию повреждений или непосредственно не вызвать их возникновения. Вместе с тем энергия квантов излучения, превышая интенсивность межатомных и межмолекулярных связей в объеме мишени,

приводит к ее поражению, подобно тому как любое сверхмаксимальное раздражение, сила которого выше предела устойчивости определенных компонентов сложной биологической системы, вызывает патологический эффект. В рассматриваемом случае реагирования на структурно-молекулярном уровне клетки между параметрами и механизмами радиочувствительности и радиопоражаемости неизбежно тождество.

Поражение уникальной молекулы, такой критической мишени, как ДНК, может означать гибель самой клетки [1, 2, 4, 8].

Облучение повреждает не только уникальные, но и множественные молекулы клетки, например ферменты, обладающие высокой радиочувствительностью. Вместе с тем при поражении ферментов возможно замещение поврежденных молекул другими, в точности им подобными молекулами, синтезированными заново [16] и др.

Известно, что в норме определенная часть молекул также разрушается и восстанавливается в процессе метаболизма путем синтеза. Параметры этих функций изменяются в пределах минимального и максимального уровня активности клеток под влиянием любых причин эндогенного и экзогенного характера. Таким путем происходит нормальное обновление и поддержание структурно-молекулярного постоянства клеток. Таким же образом совершаются процессы замены множественных молекул, поврежденных радиацией, в частности в диапазоне естественных и предельно допустимых уровней.

Поэтому степень естественной радиочувствительности организма в форме необратимого повреждения уникальных и множественных молекул прежде всего определяется общим состоянием баланса процессов восстановления и радиационного повреждения на структурно-метаболическом уровне клеток и тканей.

За пределами возможностей клеток и тканей устранять путем метаболизма повреждения молекулярных структур значение эффектов радиационного поражения начинает возрастать в зависимости от дозы радиации и проявляться в необратимых изменениях жизнедеятельности и гибели клеток. Однако при определенной дозе облучения повреждение некоторого числа радиочувствительных уникальных множественных молекул еще не может быть поранением клетки в целом. В свою очередь радиационное поражение некоторого количества уникальных молекул и, следовательно, гибель определенного числа клеток в условиях естественного радиоактивного она и предельно допустимых доз радиации еще не означает гибели всей их популяции или ткани в целом как сложных биологических систем, что обусловлено тем, что в организме в состоянии нормы непрерывно совершаются процессы разрушения и замены поврежденных и закончивших жизненный цикл клеток другими, в точности им подобными, в результате деления неповрежденных клеток или осуществления защитных функций иммунной системы. Последняя обеспечивает генетическое постоянство внутренней среды организма,

обезвреживая и разрушая чужеродные и собственные клетки, не имеющие средства или утратившие генетическую индивидуальность.

Очевидно, не может быть исключением естественная замена определенного числа клеток, случайно подвергнутых повреждению радиацией в сравнительно малых дозах. В указанных вариантах морфо- и системогенеза радиочувствительность, как поражаемость всего организма, не может определяться и, следовательно, оцениваться элементарными актами поражения определенного (порогового) числа мишеней или клеток, так как естественное обновление и поддержание постоянства клеточного состава тканей не выходит за пределы нормы. Кроме того, выражением радиочувствительности при таком условии могут быть субпороговые и пороговые эффекты, не связанные с поражением радиочувствительных и уникальных молекул или клеток. Только за пределами указанного состояния нормы радиочувствительность будет проявляться в накоплении локальных необратимых повреждений на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях и оцениваться по величинам сублетальных и летальных доз ионизирующей радиации.

Известно, что до появления повреждений, которые регистрируются в субстрате клеток по биологическим показателям, возникает ряд последовательных стадий развития процессов, обусловленных действием радиации: физическая, физико-химическая и конечная биологическая [17] и др. Каждая из этих стадий характеризуется определенным порогом и максимумом энергии активации при которых возникают соответствующие для них радиационные эффекты и конечные продукты. Причем спектры поглощения электромагнитных излучений нарастают ступенеобразно при переходе от одной стадии к другой и между значениями начальной пороговой активации на первой физической, а затем химической стадиях, на которой происходит образование таких активных продуктов, как ионы и свободные радикалы, и последующей за этим биологической стадией, связанной с появлением обратимых и необратимых повреждений, существует определенный энергетический диапазон [17]. В связи с этим можно признать существование физического, химического и биологического уровней радиочувствительности, затрагивающие все уровни организации живых систем, начиная от молекулярного и кончая системным и организменным. Причем в каждом конкретном случае имеется определенный диапазон между порогом функциональной (физической, химической и биологической) чувствительности и порогом обратимой и необратимой поражаемости конкретных структур и функций. Именно в этом заключается гетерогенная природа радиочувствительности. Иначе говоря, организм "чувствует" действие ионизирующей радиации путем реагирования всего многообразия различных по природе компонентов во всем объеме живого вещества. Таким образом, между порогом функциональной радиочувствительности и радиопоражаемости в указанных выше проявлениях существует диапазон, характеризующий радиорезистентность конкретных компонентов живого вещества

клеток. Эта разница может быть больше, меньше или практически отсутствовать, например, при попадании в мишень частиц высокой энергии.

Можно заключить, что радиопоражаемость не может быть единственным критерием радиочувствительности. Признание не только тождества, но и различий между критериями радиочувствительности и радиопоражаемости с учетом особенностей и динамичности характера их проявлений и взаимоотношений в зависимости от дозы радиации, природы биологических объектов, уровней их интеграции, состояния реактивности и других причин может устранить сложившиеся в отечественной радиобиологии противоречия в теоретической разработке рассматриваемых проблем.

Патогенетическое, а не общее биологическое содержание представлений о радиочувствительности абсолютизирует данный принцип как единственный в реагировании организма на действия ионизирующих излучений. В таком смысле этот принцип по аналогии сходен с теорией мишени в его суммарном, интегральном виде применительно к целостному организму в условиях действия сублетальных и летальных доз радиации. Таким образом, невозможно объяснить прогрессивную эволюцию живых систем в отдаленные периоды истории Земли, когда естественный уровень радиации был значительно выше современного и неизбежным была суммация необратимых повреждений и их последствий на генетическом уровне. С этих позиций невозможно также строго последовательное теоретическое обоснование сути предельно допустимых доз радиации в условиях хронического облучения организма человека в особых естественных условиях при допустимых ее уровнях.

Итак, радиочувствительность - есть общее свойство живых систем первично воспринимать энергию ионизирующих излучений и трансформировать ее на всех структурно-функциональных уровнях в совокупности различных по механизму эффектов и состояний реактивности. При остром и особенно хроническом облучении в дозах, в той или иной мере превышающих предельно допустимую, а тем более в летальных дозах радиочувствительность проявляется в возникновении и суммации частично или полностью необратимых повреждений критических компонентов живого вещества с переходом их на более высокий уровень структурно-функциональных нарушений на системном и организменном уровнях. В условиях предельно допустимых доз радиации радиочувствительность обнаруживает себя в полной обратимости повреждений и их последствий на основе мобилизации защитно-приспособительных и восстановительных процессов на всех структурно-функциональных уровнях организма. И, наконец, в более общем первичном и начальном виде радиочувствительность проявляется в совокупности физических; химических, физико-химических биохимических и физиологических эффектов возбуждения и сверхвозбуждения атомов и молекул, случаев ионизации, образования свободных радикалов и

функциональных изменений на структурно-метаболическом уровне, которые не достигают порога повреждения.

Производство и использование атомной энергии поставило перед человечеством комплекс научных, экономических, социальных и политических проблем. В радиобиологии и медицине возникла проблема лучевой патологии. В связи с этим на передний план вышли проблемы патогенеза, профилактики и терапии лучевой болезни. Это определило методологическую сущность радиочувствительности. Вместе с тем в радиобиологии накопилось много фактов, дающих основание понимать радиочувствительность в более широком общебиологическом плане. Изложенные выше теоретические представления по обсуждаемой проблеме дополняют доминирующий в радиобиологии патогенетический подход к анализу и обобщению фактических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бак З. М., Александер П. Основы радиобиологии. - М.:ИЛ, 1963, - 500 с.
2. Бонд В., Флиндер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. -М.: Наука, 1973, - 302 с.
3. Горизонтов П. Д., Мороз Б. Б., Федотов В. П., Бибикова А. Ф., Евсеева Н. К. К вопросу о значении нейро-эндокринных изменений в отдаленных последствиях, вызванных воздействием ионизирующей радиации. // Радиобиология, 1965, т. 5, 12, - С. 221-226.
4. Эйдус Л. Х. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность. - М.: Атомиздат, 1977.
5. Ярмопенко С. П. Радиобиология человека и животных. -М.: Высшая школа, 1988, - 375 с.
6. Воробьев Е. И., Фунштейн Л. В. Некоторые обоснования к разработке вопроса о радиочувствительности. -В кн: Вопросы тканевой радиочувствительности. // Наука, Казахской ССР, Алма-Ата, т. IV, 1967, С. 8-11.
7. Даренская Н.Г. Реактивность организма и радиочувствительность // В сб. Радиочувствительность и процессы восстановления у животных и растений. Тез. докл. -Ташкент: ФАН, 1979, - С.123-126.
8. Дертингер Г., Хонг Х. Молекулярная радиобиология. -М.: Атомиздат, 1973, - 248 с.
9. Горизонтов П. Д. Патогенез лучевой болезни, вызванной внешним ионизирующим излучением. // Патологическая физиология острой лучевой болезни. - М.: Медгиз, 1985, - С. 91-109.
10. Горизонтов П. Д. Вопросы патогенеза лучевой болезни // Вопросы патогенеза экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. – М.: Медицина, 1960, - С. 121-139.
11. Григорьев Ю. Г. Материалы к изучению реакции центральной нервной системы человека на проникающее излучение. -М.: АН СССР, 1963, - 78 с.

12. Григорьев Ю. Г., Горлов В. Г. Суточные ритмы радиочувствительности организма. // Физические и радиобиологические исследования на искусственных спутниках земли. – М.: 1971, - С. 97-102.
13. Жестяников В. Д. Восстановление и радиорезистентность. // М.: Наука, 1968, - 351 с.
14. Жестяников В. Д. Предисловие к русскому изданию книги: Дертингер Г., Юнг Х. Молекулярная радиобиология. М.: Атомиздат, 1973, 2, 238 с.
15. Лебединский А. В., Нахильницкая З. Н. Влияние ионизирующей радиации на нервную систему. - М.: Ашотиздат, 1960, - 296 с.
16. Парибок В. П. Природа пострadiационного восстановления. Определение и общая характеристика процесса - В кн: Защита и восстановление при лучевых повреждениях // Наука, М., 1966., с. 20-31.
17. Platzman R. L. In. "Radiation Research". Proceedings of the third international congress of radiation research held at Cortina d' Ampezzo. Itali, 1966. Ed. By Silini., Amsterdam, 1967, p. 20-27.