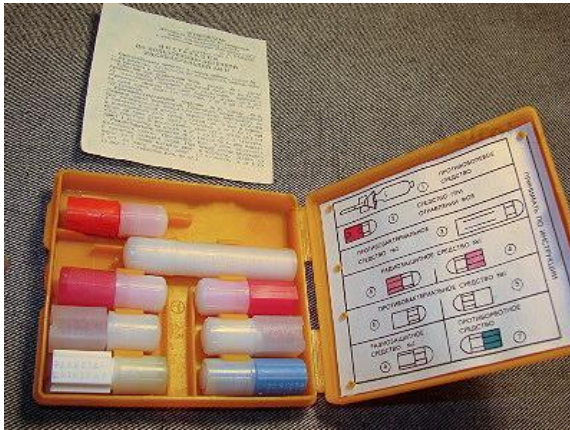


[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#01]



Модифікація радіобіологічних ефектів

1. Природа модифікувальних факторів.
2. Радіопротекторні ефекти.
3. Механізми радіопротекторної дії.
4. Протирадіаційний захист мембран.
5. Радіосенсибілізація.
6. Явища синергізму в дії іонізуючих випромінювань.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#02]

Навоколишнє середовище діє на організм таким чином, що при одночасній дії його факторів та ІВ може виникати з ситуації:

- фізико-хімічний фактор є **антагоністом** до ІВ, знижуючи (інгібуючи) його біологічну дію,
- фізико-хімічний фактор не впливає на ефект ІВ, таким чином проявляється **адитивність** їх дії,
- фізико-хімічний фактор посилює (**синергіст**) дію ІВ, активуючи його біологічну дію,



[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#03]

Радіопротектори

У тому випадку, коли фізико-хімічні фактори (особливо – хімічні речовини) знижують ефект ІВ, їх використовують в якості **радіопротекторів (радіозахисних засобів)**

Радіопротектори знижують ефективну дозу ІВ.

Їх застосовують **за 5-15 хв** перед опроміненням (речовини, які застосовують після опромінення – засоби лікування променевої хвороби).

Радіаційний захист – це процес послаблення ураження іонізуючим випромінюванням.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#04]

Фактор зменшення дози ІВ

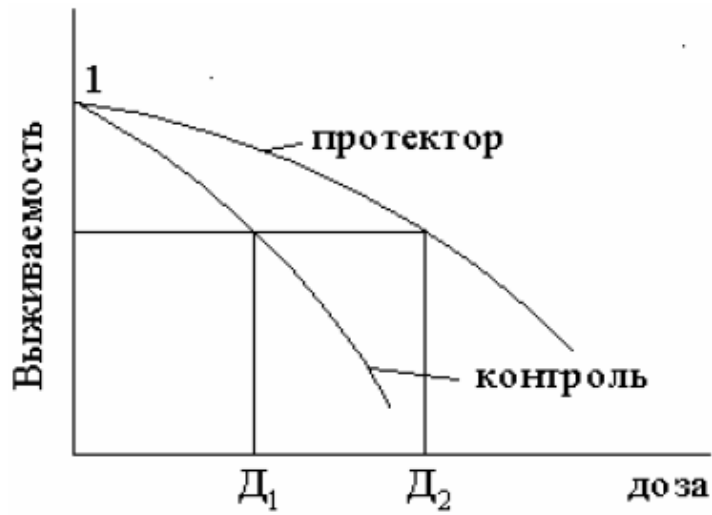
Кількісна міра ефективності дії радіопротекторів – фактор зменшення дози (ФЗД)

$$\text{ФЗД} = D_2/D_1,$$

де D_1 та D_2 – дози радіації, які мають однаковий біологічний ефект:

1 – без радіопротектора,

2 – з радіопротектором.



Пример определения ФУД
радиопротекторов по кривым зависи-
мости выживаемости от дозы.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#05]

Фактор зміни логарифма виживаності

Кількісна міра ефективності дії радіопротекторів – фактор зміни логарифма виживаності (ФЗЛ)

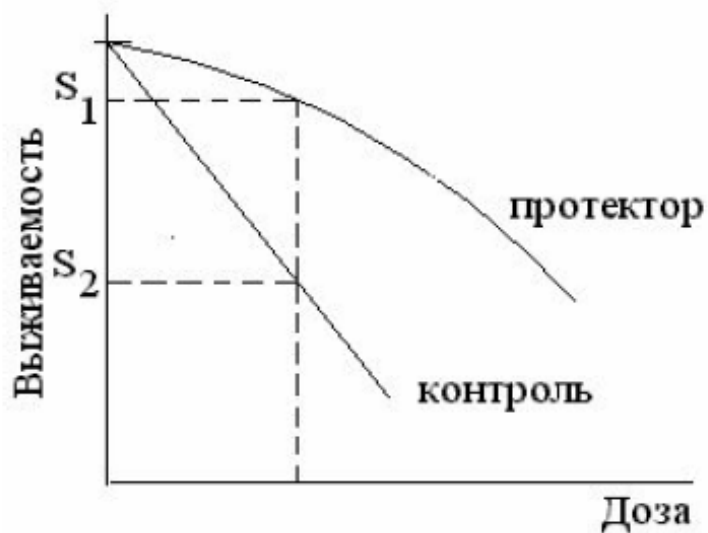
$$\text{ФЗЛ} = \ln [S_2/S_1],$$

де S_1 та S_2 – виживаність клітин:

1 – з радіопротектором,

2 – без нього, контроль.

Для радіопротекторів $\text{ФЗЛ} < 1$



Пример определения ФИЛ радиопротекторов по кривым зависимости выживаемости от дозы.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#06]

Інші кількісні характеристики ефективності радіопротекторів

Кількісна міра ефективності дії радіопротекторів – **коефіцієнт модифікації (КМ)**

$$KM = G_2/G_1,$$

де G_1 та G_2 – питома загибель клітин:

1 – без радіопротектора, контроль,

2 – з радіопротектором.

Індекс ефекту (ІЕ)

$$IE = E_1/E_2,$$

де E_1 та E_2 – виживаність клітин:

1 – з радіопротектором,

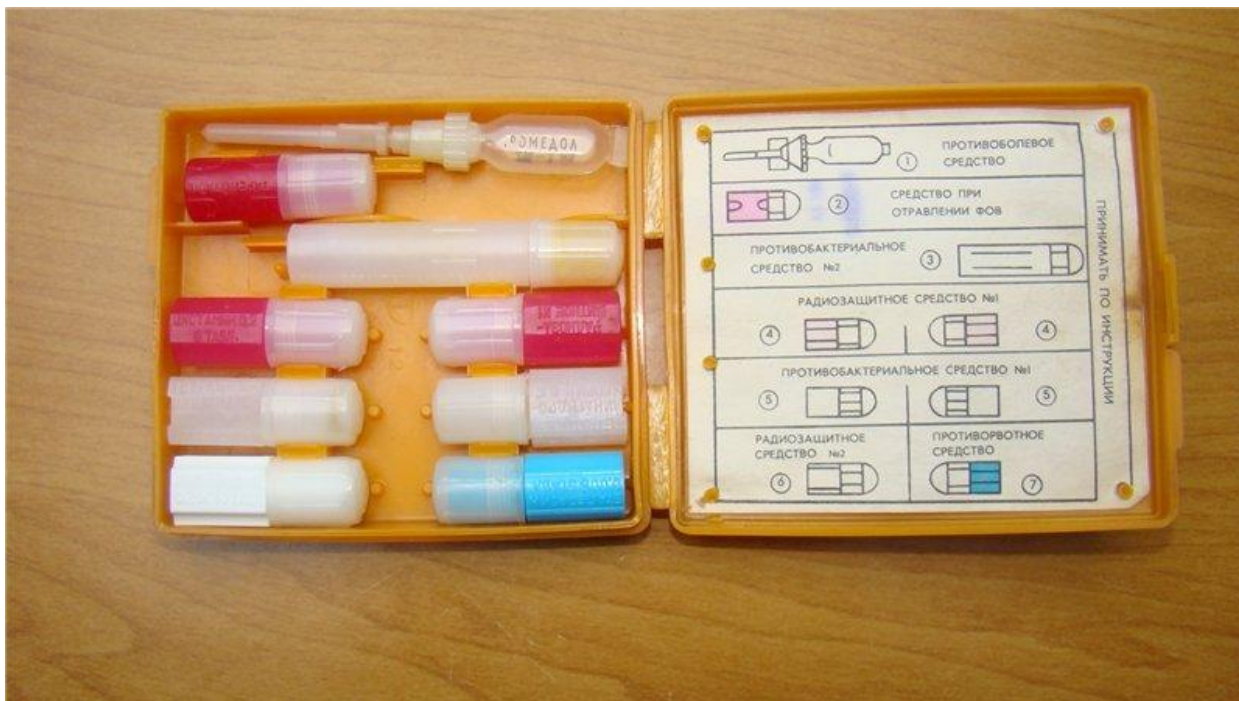
2 – без радіопротектора, контроль.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#07]

Класифікація і характеристики радіпротекторів

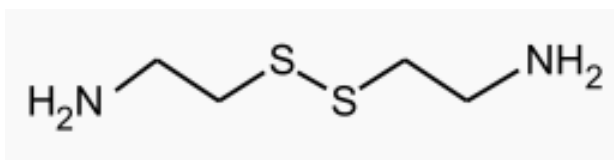
1 - Ефективні при короткочасовому опроміненні значної потужності (діють протягом 15 хв – 3 год),

2 - Ефективні при пролонгованому опроміненні невеликої потужності виживаності



[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#08]

Радіпротектори короткочасової дії



сіркоазотовмісні радіпротектори

цистамін, цистафос, гаммафос, цистеамін

вживання:

Ці препарати приймають за 40-60 хв до початку дії ; їх ефективність зберігається 4-6 год.

ФЗД:

ФЗД цистаміну при γ -випромінюванні = 1.5,

ФЗД цистаміну при нейтронному випромінюванні = 1.1,

ФЗД гаммафосу при γ - нейтронному випр. = 2-2.5,

Механізм дії:

- відновлення (донори e^-) збуджених біомолекул,
 - тимчасове інгібування активних біомолекул (таким чином вони менш пошкоджуються),
 - пригнічення вільнорадикальних процесів у ліпідах,
 - зв'язують двовалентні іони,
 - посилюють відтік лімфи (так краще йде детоксикація організму)

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#09]

Радіопротектори короткочасової дії

Біогенні аміни

мескамін (синтетичний аналог серотоніну),

індралін (Б-190-В; α -адреноміметик), нафтизин, препарат «С»

вживання:

препарати екстреної дії, їх використовують за 5-10 хв перед опроміненням; ефективність утримується протягом 1 год.

ФЗД:

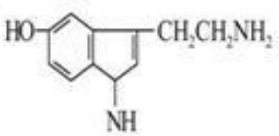
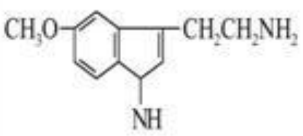
ФЗД при γ - нейтронному випр. = 1.3-1.5,

Механізм дії:

- спричиняють спазм судин, таким чином викликають гіпоксію (знижують ризик хромосомних аберацій)

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#10]

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-Аминоэтилизотиуроний (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.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#11]

Радіопротектори пролонгованої дії

Препарати з естрогенною активністю

диетилстильбестрол (ДЕС або РДД)

Вживання:

препарати пролонгованої дії, їх використовують за 1-2 доби перед опроміненням; ефективність утримується протягом 10-14 діб.

ФЗД:

ФЗД при γ-нейтронному випр. = 1.2-1.3,

Механізм дії:

- спричиняють явище гіперестрогенізму і, як наслідок:

- гальмують проліферативну активність кісткового мозку (захист процесів гемопоезу);
- посилюють лімфотік (покращення виведення радіотоксинів);
- Активують роботу щитоподібної залози і наднирників (як наслідок – активують процеси репарації).

Комбінування цистаміну і ДЕС значно посилює ефект цих радіопротекторів порівняно з їх автономною дією

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#12]

Радіопротектори пролонгованої дії

Полісахариди, нуклеїнові кислоти, синтетичні полімери

вживання:

препарати пролонгованої дії.

Механізм дії:

- Стимулюють синтез нуклеїнових кислот,
- Стимулюють проліферацію, транспортування до вражених кровотворних органів та приживання там молодих клітин кісткового мозку,

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#13]

Біологічні методи профілактики радіаційних вражень

Забезпечують пролонговане підвищення радіорезистентності організму

1 група:

адаптогени рослинного походження (екстракт елеутерокока, настійка лимонника, настійка женьшеню)

Вживають за 10 (оптимально – 20) діб до дії ІВ (по 20-30 крапель за 30 хв до вживання їжі)

Механізм дії:

- підвищують резистентність організму до дії багатьох шкідливих факторів

2 група:

вітамінні та полівітамінні комплекси

Вживають за 5 діб до дії ІВ (2 рази на добу після вживання їжі)

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#14]

Біологічні методи профілактики радіаційних вражень

3 група:

метаболіти – модифікатори обміну речовин (препарат бурштинової кислоти)

Вживають протягом всього періоду дії ІВ (2 рази на добу до вживання їжі)

4 група:

антиоксиданти (токоферол, піридоксин, рибоксин, аскорбінова кислота)

Вживають протягом всього періоду дії ІВ (2 рази на добу за звичайною схемою)

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#15]

Гнездо 1 аптечки індивідуальної - шприц-тюбик с противобольевым средством. Его следует применять при переломах, обширных ранах и ожогах.

Средство для предупреждения (ослабления) поражения фосфорорганическими отравляющими веществами (тарен - 6 таблеток) вложено в гнездо 2 в круглый пенал красного цвета.

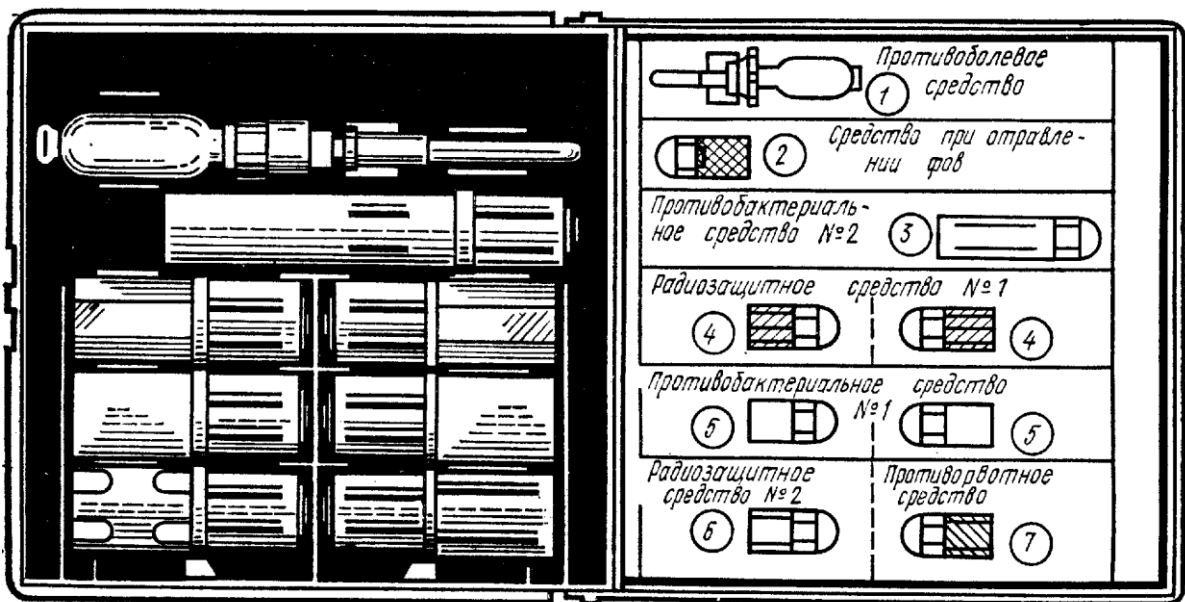
Противобактериальное средство № 1 (тетрацилин, гидрохлорид) размещается в гнезде 5 в двух одинаковых четырехгранных пеналах без окраски.

Противобактериальное средство № 2 (сульфадиметоксин - 15 таблеток) находится в гнезде 3в большом круглом пенале без окраски.

Радиозащитное средство № 1 (цистамин) размещено в гнезде 4 в двух восьмигранных пеналах розового цвета по 6 таблеток в каждом. Этот препарат принимают при угрозе облучения - 6 таблеток за один прием. При новой угрозе облучения, но не ранее чем через 4-5 часов после первого приема, рекомендуется принять еще 6 таблеток.

Радиозащитное средство №2 (калий йодид - 10 таблеток) помещается в гнезде 6 в четырехгранном пенале белого цвета. Принимать его нужно по одной таблетке ежедневно в течение 10 дней после выпадения радиоактивных осадков, особенно при употреблении в пищу свежего не консервированного молока. В первую очередь препарат дают детям по одной таблетке.

Противорвотное средство (этаперазин - 5 таблеток) находится в гнезде 7 в круглом пенале голубого цвета. Сразу после облучения, а также при появлении тошноты после ушиба головы рекомендуется принять одну таблетку.



[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#16]

Посилення при дії випромінювань

Посилення дії ІВ можна індукувати 2 шляхами :

- коли фізико-хімічний фактор (хімічні мутагени, тепло, канцерогени, ультразвук тощо) діє аналогічно до ІВ, то комбінування ІВ з ними призводить не до адитивного, а до **синергічного ефекту**,
- коли фізико-хімічний фактор (температура – терморадіаційна терапія пухлин і стерилізація продуктів харчування) сам по собі не здатний викликати ефекти, але при комбінованій дії спричиняє **потенціювання (сенсibiliзацію)**

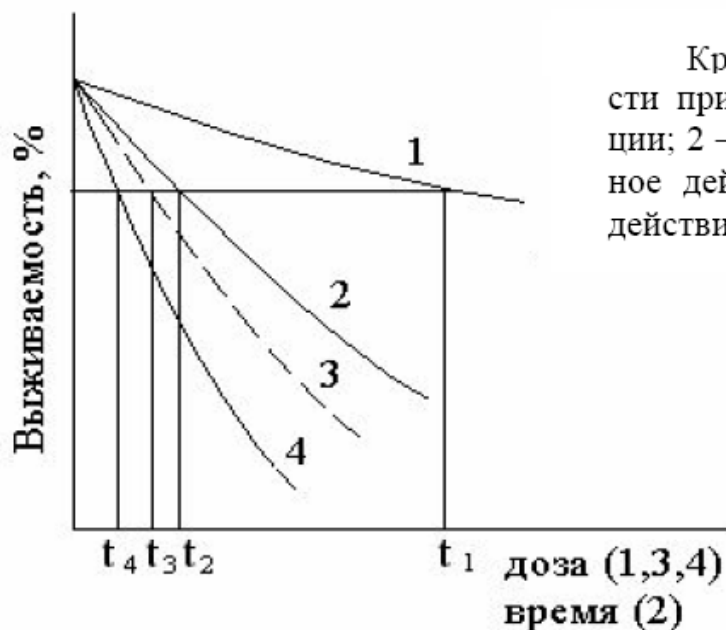
[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#17]

Способи радіосенсибілізації

- зменшення власних захисних ресурсів клітин і організмів,
- пригнічення репараційних процесів,
- створення для опромінених об'єктів несприятливих умов для існування

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#18]

Коефіцієнт синергетичного посилення



коэффициент синергического усиления

$$k = \frac{t_3}{t_4},$$

t_3 , в свою очередь, равен:

$$t_3 = t_1 t_2 / (t_1 + t_2),$$

где средние инактивирующие времена воздействия отдельного применения ионизирующего излучения - t_1 ; гипертермии - t_2 ; аддитивном их действии - t_3 ; синергизме действия - t_4 .

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#19]

Радіосенсибілізатори при радіотерапії пухлин

- **антиметаболіти**, які включаються в молекули ДНК та посилюють їх пошкодження (напр., 5-фторурацил);
- **інгібітори синтезу ДНК** (напр., оксисечовина);
- специфічні **інгібітори синтезу белку** (напр., актиноміцин D).
- **Терморадіотерапія** базується на вибірковій протипухлинній дії гіпертермії (внаслідок недостатнього кровотоку в пухлинах тепло з них відподиться повільно). Ефект гіпертермії вищий при комбінуванні зі штучною гіперглікемією: термочутливість пухлин при цьому зростає за рахунок зниження внутрішньоклітинного рН.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#20]



Схема проявления суммарной реакции при комбинированном действии радиации, химических и физических факторов.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#21]

Радіопротекторні ефекти алкоголю:

- Гіпотетично: етанол, цукри (глюкоза, фруктоза) легко окислюються, призводячи до зниження рівня O₂,
- Експерименти на лабораторних тваринах показали, що вживання етанолу одноразово у високій дозі за 1 годину до потужного опромінення має радіопротекторну дію,
- Корекція променевиx вражень: вживання етанолу в незначній кількості на 2 добу (лише!) після опромінення,

- Застосування етанолу (транквілізуюча доза 2,25 г/кг ваги) протягом 15 діб до опромінення та 15 діб після опромінення значно знизило загибель лабораторних тварин.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#22]

Вплив сумісної дії алкоголю та випромінювання на структури мозку :

Окремо застосування алкоголю в порогових (0,28 г/кг ваги) і транквілізуючих дозах (2,25 г/кг ваги) призводило до появи ефектів (ефекти змінювались пропорційно до дози етанолу), схожих на променеве враження мозку

Застосування алкоголю до опромінювання не змінювало (порогова доза) або **синергічно посилювало** (транквілізуюча доза) дію опромінення

Використання алкоголю призводило до гіпергідратації мозкових структур, посилювало пошкоджуючу дію ІВ (гама-випромінювання)

Таким чином, алкоголь не можна застосовувати ні для профілактики, ні для лікування променевого враження мозку.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#23]

Хронічна дія алкоголю в умовах опромінення:

У випадку хронічного опромінення в малих дозах при вживанні етанолу проявлявся (переважав) ефект етанолу,

Дози 0,28 та 2,25 мг/кг ваги етанолу проявляли радіопротекторну дію на клітини слизової оболонки кишечника

Внутрішні органи можна поділити на 2 групи:

1 — мозок, легені, нирки, статеві залози, судини внутрішніх органів — прогресивний розвиток виключно патологічних змін,

2 — печінка, серце, шлунок, кишечник, підшлункова залоза, наднирники, селезінка — реакція має двостадійну динаміку: перші 6 місяців активація роботи органів, потім — її пригнічення (гіпофункція) і дистрофія.

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#24]

Ймовірні механізми посилення алкоголем патологічної дії іонізуючих випромінювань

Сам по собі етанол не має канцерогенного впливу, але на його фоні ймовірність розвитку радіаційно-індукованих пухлин зростає за рахунок порушень з боку імунної системи.

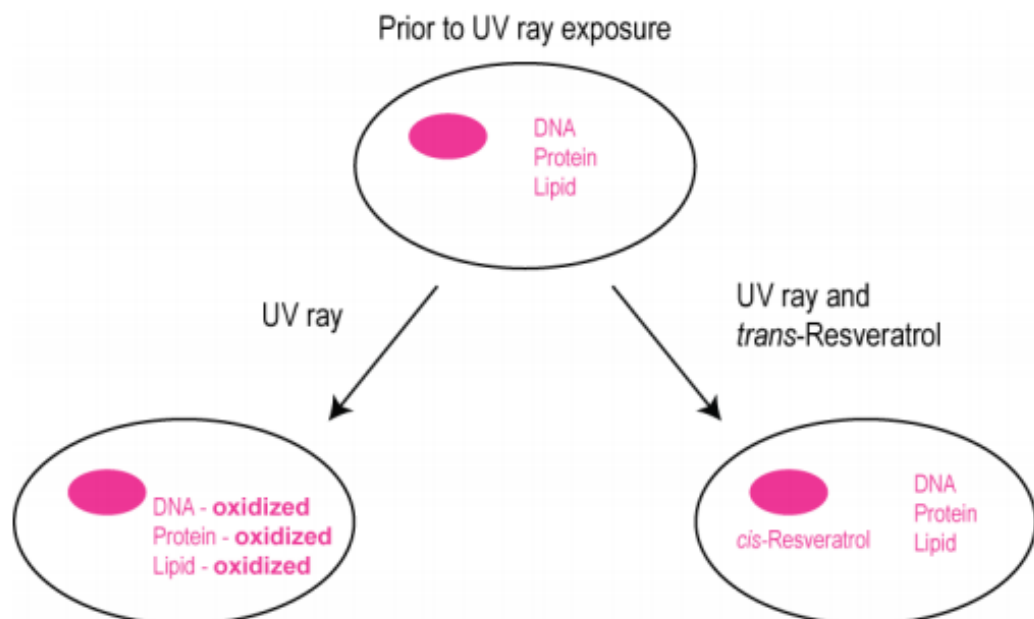
Дія етанолу на імунну систему має 2 фази:

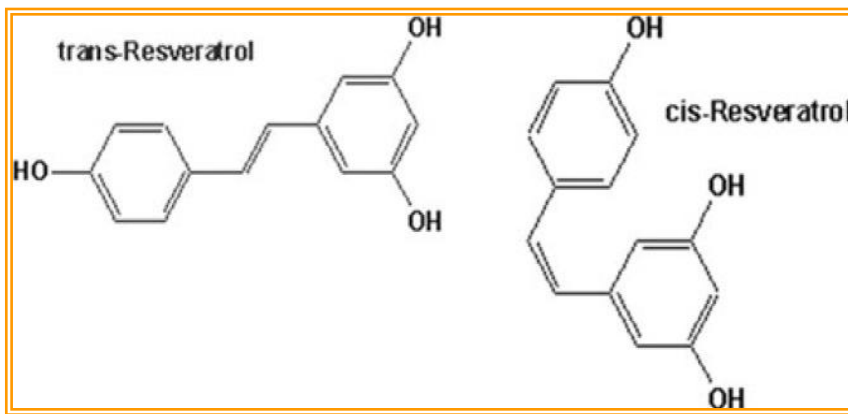
- 1 (короткочасова)** — початково при помірному вживанні алкоголю спостерігається активація природнього імунітету (посилення фагоцитарної активності, збільшення кількості В-лімфоцитів),
- 2 (хронічна)** — стійке пригнічення природнього імунітету (зниження активності Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів). За цих умов збільшується ймовірність аутоімунних реакцій (зазвичай у алкоголіків підвищений рівень аутоантитіл до власних специфічних білків-антигенів клітин мозку, печінки, тощо).

[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#25]

Ресвератрол як перспективний модифікатор радіобіологічних ефектів

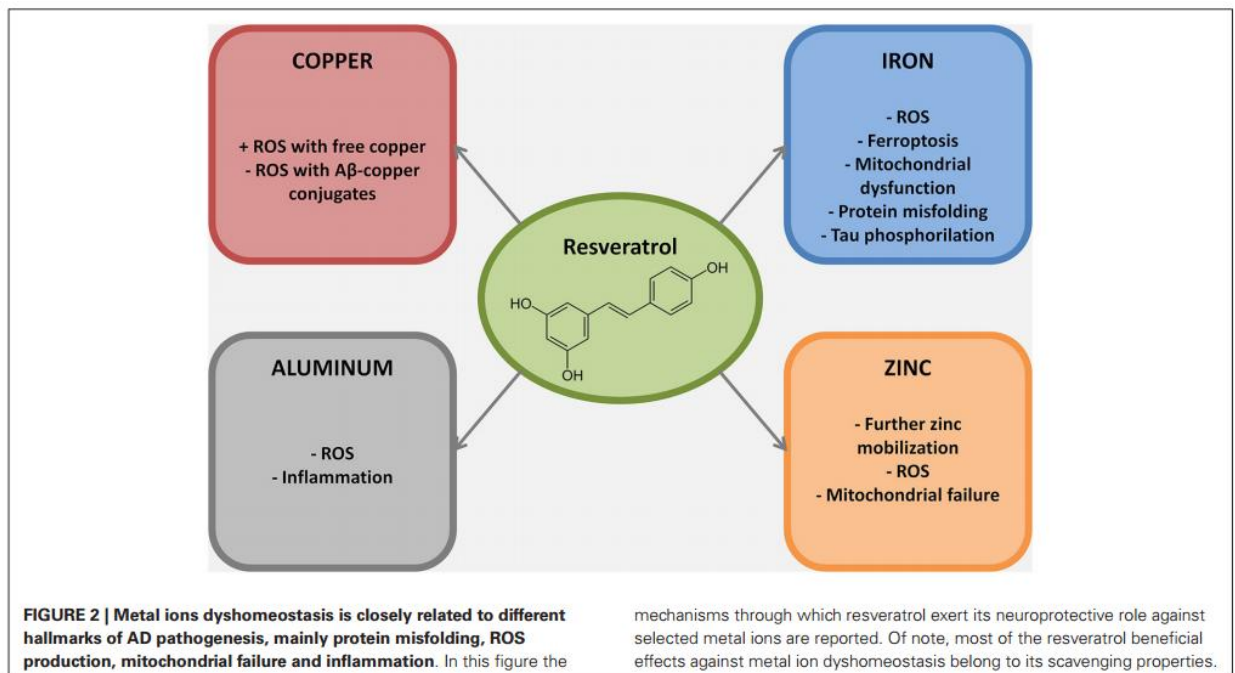
Figure 3. Resveratrol protects RPE cells from UV damage. *Trans-resveratrol* absorbs UV light and is converted to *cis-resveratrol* thereby preventing RPE cells from the deleterious effects of UV damage [23,62–64].





[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#26]

Ресвератрол і хвороба Альцгеймера



[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#27]

Ресвератрол і серцево-судинні патології

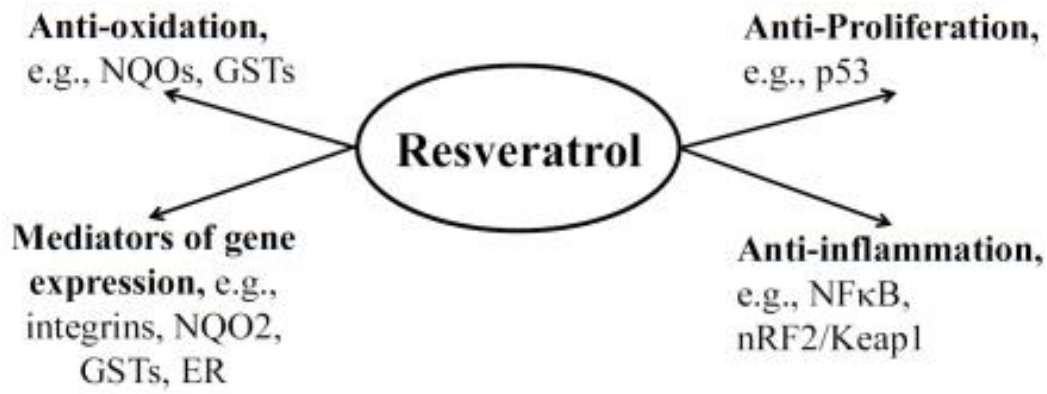
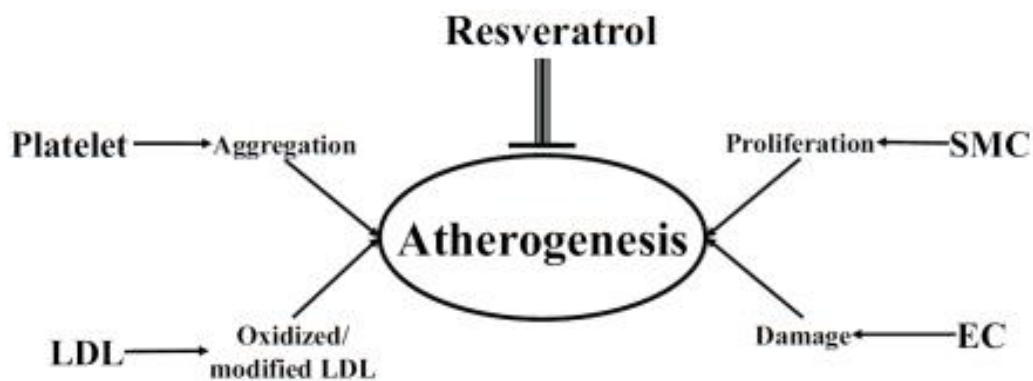
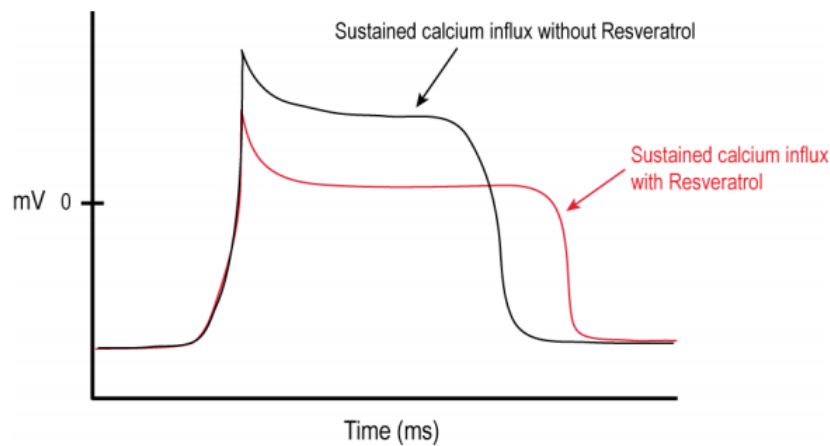
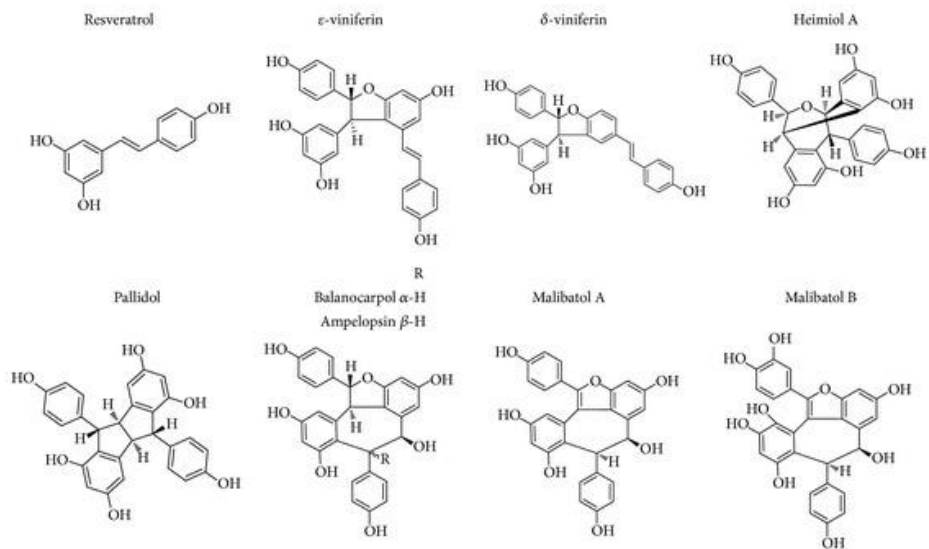


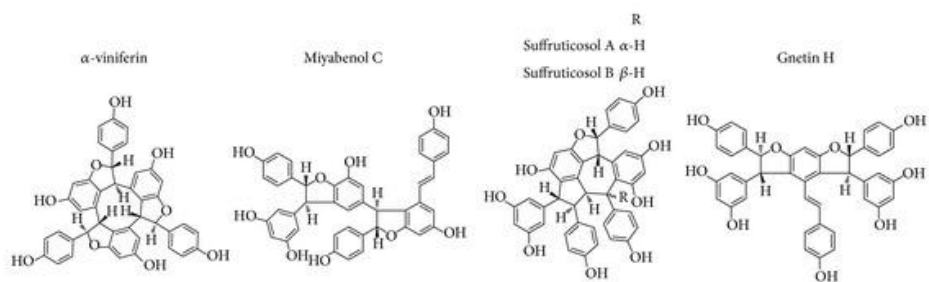
Figure 1. Resveratrol's mechanism of action in excitable cells. Resveratrol lowers the threshold and increases the duration of calcium influx in excitable cells [16,17].



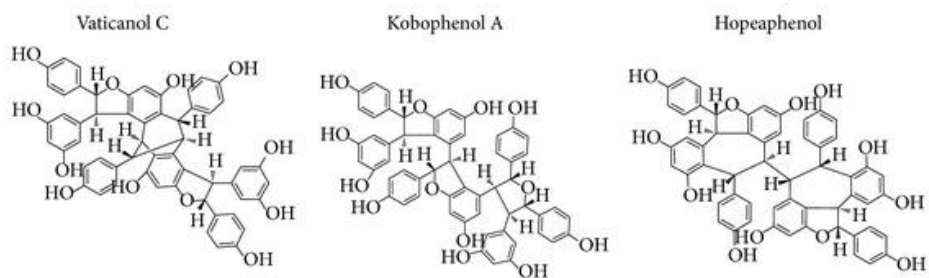
[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#28]



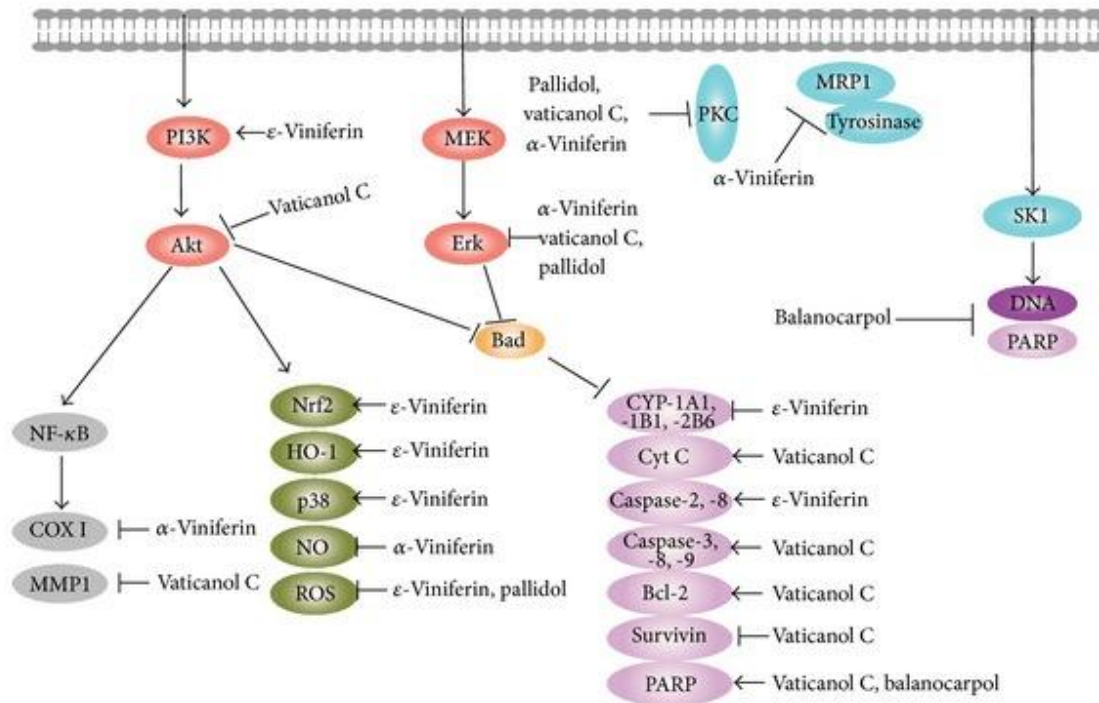
(a)



(b)



(c)



[sheva_medu_mag01_CHUMBALYK_L_7_RB#29]

Table 1. Summary of Significant Alterations in the Level of Cellular Molecules and Events by the Combined Effect of Resveratrol (RSV) and Ionizing Radiation (IR) in Different Cancers

Type of cancer/ cancer cell lines	Concentration of resveratrol	Dose of radiation	Anti- proliferative molecules		Pro- apoptotic molecules		Other relevant molecular events
			Anti- proliferative molecules	Pro- apoptotic molecules	Anti- apoptotic molecules	Pro- apoptotic molecules	
Brain cancer: i) Cancer stem-like cells (CSC) from medulloblastoma tissue of patients; ii) CD133 ⁺ TIC* from glioblastoma multiforme (GBM) patients	100 μM	2 Gy					Reduction in cell viability; inhibition of tumour colony formation
	100 μM	2 Gy		Reduction in cyclin D1	Reduction in survivin	Elevation of caspase-3 activity	Inhibition of self-renewal and tumorigenic capacity; Induction of apoptosis; inhibition of IL-6 ^{***} and STAT3 ^{***} ; Reduction in c-Myc and Cox-2 [†] protein; decrease cancer stemness; decrease in tumour volume and increase survival in GBM-CD133 ⁺ xenotransplanted mice
Human leukemia cell line, EOL-1, derived from patient with eosinophilic leukemia	50 and 100 μM	8 Gy					Decrease cell proliferation; increase apoptosis and necrosis
Prostate cancer: i) Human prostate cancer cell line (DU145); ii) Human prostate cell line (PC3, 22RV1); iii) Human prostate cancer (PC-3 cells)	0.5-32 μM	0.5-2.0 Gy					Induction of endogenous ceramide synthesis; decrease cell viability
	5 μM	2 Gy	✓		Induction of caspase-3 cleavage		Reduce cell survival; G1/S arrest; enhance nuclear aberrations; inhibition of Akt ^{††} phosphorylation; enhance AMPK ^{†††} phosphorylation; enhance ATM ^{†††} and histone H2AX phosphorylation
	50 μM	8 Gy		Reduction in cyclin B, cyclin D and cdk2	Increase expression of Bcl-2 ^{††}	Increase caspase-3 activity; increase expression of Fas and TRAIL-R1	Inhibition of cell proliferation and survival; reduction in PCNA ^{†††} cells; increase apoptosis; increase p-H2A.X
Skin cancer: i) Human melanoma cell lines (LU1205 and WM35); mouse melanoma line (SW1); ii) Mouse melanoma (B16F10 cells); iii) Melanoma (SK-Mel-5 and HTB-65 cells)	25-100 μM	2.5-5 Gy			Suppression in the level of cFLIP ^{††††} and Bcl-xL ^{††}	Increase expression of TRAIL-R	Reduction in cell viability in SW1, WM35; enhance apoptosis in SW1;
	0, 10, 20 μM	5 Gy					Decrease cell viability; enhance apoptosis
	50 μM	4 Gy	✓	Reduction in expression of cyclin B, cyclin D, cdk2 and cdk4 mRNA and the corresponding protein	Decrease in FLIP, Bcl-2, survivin mRNA expression; decrease IHC ^{††††} staining of FLIP and survivin	Increase in Fas mRNA expression; Increase in caspase-3 activity	Inhibition of cell growth; reduction in PCNA; increase apoptosis
Mouse colon carcinoma (CT26 cells)	20 μM	15 Gy			Reduction in Bcl-2 protein; enhance cleavage of procaspase-3	Increase in Bid ^{††} cleavage; increase in cleaved poly (ADP-ribose) polymerase products;	Decrease cell viability; decrease GSH ^{†††} ; increase in ROS ^{†††}
Brain cancer: i) Human patients of breast cancer; ii) Human adenocarcinoma (MCF-7) breast cancer cells	- [†]	- [†]					Reduction in acute dermal toxicity; improvement in absolute risk reduction, relative risk and odds ratio
	100 μM	4 Gy					Inhibition of NFκB ^{†††} -DNA binding activity; reverse the p50/p65 nuclear translocation; inhibition of IκBα ^{†††} phosphorylation; suppression of 53 IR-induced NFκB signal transduction genes; enhance cell death
Hepatoma (HepG2 cells)	150 μM	3 Gy					Suppression of MN ^{†††} formation in hypoxic cells; enhance expression of SicT1 ^{†††} protein; decrease in c-Myc protein expression

[†]Dietary supplements based on RSV, lycopene, vitamin C and anthocyanins (Ixor[®]) (2 tablets/day); ^{††}Adjuvant radiation treatment (50 Gy to the whole breast, plus 10 Gy to original tumor site); ^{†††}Increase expression of p53, p21^{†††} and p27^{†††}; ^{††††}Increase mRNA expression of p15, p21 and p53; decrease p18; increase immunostaining of p21 and p53; increase p21 and p53 proteins; ^{†††††}Increase expression of p27 and p53 mRNA and the corresponding protein; ^{†††††}TIC: Tumor initiating cells; ^{†††††}IL-6: Interleukin-6; ^{†††††}STAT3: Signal transducer and activator of transcription; ^{†††††}Cox-2: Cytochrome oxidase 2; ^{†††††}Akt: Serine-threonine kinase; ^{†††††}AMPK: AMP-activated protein kinase; ^{†††††}p21^{†††††} and ^{†††††}p27kip1: Cyclin-dependent kinase inhibitors; ^{†††††}ATM: ataxia telangiectasia mutated; ^{†††††}Bcl-2: B-cell lymphoma-2; ^{†††††}PCNA: proliferating cell nuclear antigen; ^{†††††}FLIP: FADD-like IL-1beta-converting enzyme-inhibitory protein; ^{†††††}Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra large; ^{†††††}IHC: Immunohistochemistry; ^{†††††}Bid: A death agonist member of the Bcl-2/Bcl-xL

6.9. Модификаторы лучевого поражения

Модификаторами лучевого поражения называются факторы физической и химической природы, изменяющие реакцию организма на облучение. По знаку воздействия различают радиопротекторы и радиосенсибилизаторы, соответственно ослабляющие и усиливающие лучевую реакцию. По времени воздействия модификаторы могут быть профилактическими (эффективны до облучения) и терапевтическими (эффективны после облучения). Для количественной характеристики действия модификаторов используют фактор изменения дозы (ФИД), который рассчитывают как отношение дозы излучения, вызывающей определенный радиобиологический эффект, к дозе излучения с модификатором, вызывающей такой же эффект. Для радиопротекторов - $ФИД < 1$, для радиосенсибилизаторов $ФИД > 1$. Для радиопротекторов используют также коэффициент защиты (K_z), равный отношению степени радиобиологического эффекта при наличии радиопротектора и без него при одинаковой дозе облучения. Фактор уменьшения дозы (ФУД) является величиной, обратной ФИД (для радиопротекторов). Для определения указанных параметров используют различные радиобиологические эффекты: выживаемость (D_{50} , D_{37} , D_0), количество одно- и двунитевых разрывов ДНК, выход мутаций, хромосомных aberrаций, опухолей, изменения радиочувствительных ферментов, мембранных процессов, поведенческих реакций, количество и характер эмбриональных нарушений и т. п. Таким образом, модификаторы оказывают свое влияние на разных уровнях биологической организации - от молекулярного до организменного. Механизмы действия химических модификаторов - изменение выходов первичных радиационно-химических реакций, свободных радикалов, перекисей и других продуктов радиолитического распада, влияние на процессы репарации, на сублетальные и потенциально летальные повреждения клеток. Для радиопротекторов существенным является повышение эндогенного фона радиорезистентности (тиолы, катехоламины), стабильности и функциональной активности мембранных структур клетки, регулирующих и управляющих систем (ЦНС, гипофизарно-адреналовая система, система циклических нуклеотидов). Одним из важных путей повышения общей радиорезистентности является использование адаптогенов естественного происхождения (см. Радиопротекторы). Помимо общих для многих организмов соединений с радиопротекторными свойствами (тиолы, некоторые ароматические аминокислоты, нуклеотиды, дикарбоновые кислоты (сукцинат, малат), аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, бета-каротин, ферменты супероксиддисмутазы, каталазы и др.) специфичными для растений являются синаптин (из крестоцветных), полифенолы, ионы металлов (железо, кальций, магний), микроэлементы (цинк, бор, марганец, кобальт, молибден и др.).

Радиосенсибилизаторы конкурируют с естественными радиопротекторными тиоловыми соединениями, активируют малоактивные радикалы, нарушают рекомбинацию свободных

радикалов, усиливают повреждение биомембран. Общим для многих из них является выраженная электронноакцепторная активность. Известны радиосенсибилизирующие свойства кислорода ("кислородный эффект"), монооксида азота (NO), блокаторов SH-групп N-этилмалеимида, мизонидазола, метронидазола. Последние два вещества привлекают внимание как средства повышения радиочувствительности опухолей. Мизонидазол подавляет репарацию потенциально летальных повреждений (двухнитевых разрывов ДНК). Известными ингибиторами репарации ДНК являются кофеин, актиномицин Д, бромдезоксисуридин. Усиливают лучевое поражение ингибиторы и разобщители окислительного фосфорилирования (цианид, 2,4-динитрофенол и др.). К веществам, усиливающим радиационную деградацию ДНК, относится гидроксамовая кислота. Некоторые агенты (кислород, цианид) в зависимости от условий облучения могут проявлять как протекторные, так и сенсибилизирующие свойства. К физическим модификаторам относятся температура, свет, другие электромагнитные излучения. Мощным сенсибилизатором прямого действия является ультрафиолет, который и сам по себе активный мутаген и канцероген. У растений влияние света опосредуется через воздействие на фотосинтез и имеет сложный характер. Температура может изменять радиочувствительность растений благодаря влиянию на пролиферативную активность тканей, содержание в них кислорода и др. Как показали исследования, активным радиосенсибилизатором у млекопитающих являются электромагнитные поля сверхвысокой частоты (СВЧ), причем их действие зависит от порядка чередования и дозы ионизирующего облучения и СВЧ. Большинство перечисленных модификаторов лучевого поражения - токсичные вещества, что ограничивает их применение. Актуальной проблемой радиобиологии, особенно в связи с Чернобыльской катастрофой, являются поиск и изучение радиопротекторов, эффективных в условиях длительного воздействия низких уровней радиации. К таким протекторам относятся вещества природного происхождения, многие из них обладают выраженными адаптогенными свойствами. Наиболее изучены и представляют практический интерес - бета-каротин, метаболиты трикарбонового цикла (сукцинат натрия и малат натрия), продукты из черноморских мидий, продукты пчеловодства (особенно маточное молочко), некоторые лекарственные травы и плоды (лапчатка, тысячелистник, рябина, арония, шиповник и др.).