

А.Ю.Григорьев

---

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ**

---

**радио -**

---

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**

---



МОСКВА  
ЭНЕРГОАТОМИЗДАТ  
1991

УДК 621.014.482

**Григорьев А. Ю.** Индивидуальная радиочувствительность. — М.: Энергоатомиздат, 1991. — 80 с. — ISBN 5-283-03021-0.

Книга посвящена проблеме оценки индивидуальной радиочувствительности при воздействии широкого диапазона доз ионизирующего излучения.

Изложены результаты исследований по определению индивидуальной радиочувствительности у животных при воздействии доз, вызывающих кроветворную и церебральную формы лучевой болезни. Особое внимание уделено реакции ЦНС. Впервые показана принципиальная возможность прогнозировать индивидуальную радиочувствительность при облучении животных в сверхлетальных дозах.

Для научных работников, радиобиологов, гигиенистов.

Табл. 10. Ил. 29. Библиогр.: 126 назв.

Рецензент Ю. Б. Кудряшов

1901000000-278  
Г 051 (01) -91 33-91

Научное издание

Григорьев Александр Юрьевич

## **ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**

Зав. редакцией *В. К. Мелешко*

Редактор *Л. В. Лецинская*

Художественный редактор *Б. Н. Тумин*

Технические редакторы *Т. Н. Тюрина, Л. А. Волкова*

Корректор *Е. В. Кудряшова*

ИБ № 3099

Набор выполнен в издательстве. Подписано в печать с оригинала-макета 14.03.91  
Формат 60 x 88 1/16. Бумага офсетная № 2. Печать офсетная. Усл.печ.л. 4,90  
Усл.кр.-отт. 5,26. Уч.-изд.-л. 5,33. Тираж 1450 экз. Заказ 1018. Цена 1 р. 10  
Энергоатомиздат, 113114, Москва, М-114, Шлюзовая наб., 10.

Отпечатано в Московской типографии № 9 МПО "Всесоюзная книжная палат  
Государственного комитета СССР по печати.

109033, Москва, Волочаевская ул., 40.

ISBN 5-283-03021-0

© Автор, 199

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Оценка индивидуальной радиочувствительности организма и возможностей ее прогнозирования является одной из актуальных научно-практических проблем радиобиологии. В течение последних двух десятилетий в нашей стране и за рубежом были выполнены исследования по изысканию прогнозирования индивидуальной радиочувствительности [22, 24, 40, 43–46, 52, 115, 117, 119].

Хорошо известны индивидуальные особенности в проявлениях радиобиологического эффекта на уровне организма [14, 22, 40, 65]. Так, наличие зависимости биологического эффекта от дозы облучения является одним из ярких проявлений значительной индивидуальной вариабельности радиочувствительности организма.

К настоящему времени накоплена большая информация о тех системах организма, исходное состояние которых может предопределять индивидуальную радиочувствительность. Только за последнее десятилетие выдвинуто несколько новых представлений о факторах, оказывающих влияние на радиочувствительность: гипотеза эндогенного фона радиочувствительности [17]; соотношение реактивности клетки и радиочувствительности [100]. Экспериментально подтверждена гипотеза Э.Я. Гравского [25] о роли тиолов в формировании радиочувствительности организма. Показано, что антиокислительная активность липидов также может влиять на устойчивость организма к ионизирующему излучению [78]. Было сформулировано также предположение о том, что уровень антиокислительной активности липидов и эндогенных тиолов в радиочувствительных органах может служить показателем оценки радиочувствительности организма. Получена корреляция между индивидуальной радиочувствительностью и показателями, характеризующими состояние роевтворной системы, газообмена, адреналовой системы [22, 43, 53].

К настоящему времени появились публикации, указывающие на возможную зависимость между исходной реактивностью организма и его индивидуальной радиочувствительностью. Как известно, реактивность организма проявляется более ярко при предъявлении ему повышенных ополнительных нагрузок. В этом случае представляется возможным о реакции организма на нерадиационное воздействие высказать сужение о его радиочувствительности, т. е. выявляется взаимосвязь между неспецифической реактивностью и радиочувствительностью. Это подтверждено многими исследованиями. В качестве нерадиационных фак-

торов использовали физическую нагрузку [15], голодание [22, 43, 53], изменение газовой среды [116], пониженную температуру [12, 44], а также изучали реакцию на адреналин [59]. Однако на основании этих работ не удалось в сравнительном аспекте оценить и обосновать вид нерadiационного воздействия и методический подход, позволяющий наилучшим образом установить коррелятивную связь между реактивностью организма и его индивидуальной радиочувствительностью.

До сих пор продолжается поиск наиболее информативных и простых показателей, которые могут быть использованы для оценки индивидуальной радиочувствительности. Это связано с тем, что в настоящее время мы не знаем всего комплекса факторов или основных из них, которые определяют индивидуальную радиочувствительность и были бы достаточно информативны для ее оценки. Однако в отечественной и за рубежом печати неоднократно указывалось на актуальность данной проблемы. В гигиенической практике, в клинике лучевой терапии, в аварийных ситуациях, наконец, при осуществлении программ пилотируемых космических полетов, при эксплуатации судов с ядерными установками может возникнуть необходимость оценки индивидуальной радиочувствительности организма в целях отбора более радиорезистентных индивидуумов. Реальной эта проблема стала в период ликвидации аварии на ЧАЭС. Обеспечение противопожарных мероприятий на ЧАЭС в первые недели после аварии (дежурство пожарных на территориях с повышенным уровнем радиации), отбор добровольцев по ликвидации завалов сбора кусков разбросанного графита и других работ при неизбежном контакте работающего с ионизирующим излучением — реальные обстоятельства, при которых мог бы быть реализован подход отбора наиболее радиорезистентных индивидуумов.

Эксперименты по оценке индивидуальной радиочувствительности выполнены в основном в условиях облучения животных в дозах, близких к среднелетальным, т. е. при лучевой болезни, сопровождающейся поражением кроветворной системы. До сих пор не исследован вопрос о соотношении реактивности и индивидуальной радиочувствительности при воздействиях в сверхлетальных дозах, т. е. при церебральной форме лучевой болезни. Установленная ранее корреляция между радиочувствительностью критической системы и радиочувствительностью организма, а также между неспецифической реактивностью организма и его радиочувствительностью открывает возможность для поиска критериев оценки индивидуальной радиочувствительности и при сверхлетальных воздействиях.

В книге приведены результаты собственных исследований, которые выполнены в лаборатории, руководимой профессором Н.Г. Даренской. Автор благодарит ее за предоставленную возможность осуществить соответствующие эксперименты и весьма ценные советы при анализе полученного материала.

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ИСХОДНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В настоящее время положение об индивидуальности физиологического статуса организма является бесспорным. Общепринято считать нормальными те особи, которые составляют по какому-либо признаку 95% популяции. Однако известно, что индивидуальность организма определяется совокупностью многих признаков. Значительные колебания тех или иных признаков у различных видов млекопитающих могут быть проиллюстрированы следующими обобщенными данными (табл. 1.1). Материалы о наличии большой вариабельности физиологических показателей у человека приведены в специальной публикации Международной комиссии по радиационной защите.

Индивидуальность физиологического статуса организма еще более ярко проявляется при использовании тех или иных функциональных нагрузок, что может быть проиллюстрировано следующими результатами проведенных нами экспериментов. Например, получены значительные различия характеристик физических способностей крыс при использовании теста, в котором животное должно было максимально долго фиксировать тело на шесте. Опыты были проведены на 160 крысах; время хождения животного на стенде колебалось от 3 до 12 мин.

В другом тесте критерием оценки поведения крыс служило время тыскания пищи в лабиринте. Опыты были поставлены на 100 крысах; время поиска корма колебалось от 1 до 3 мин. Кроме того, скорость выработки "лабиринтного навыка" была также весьма вариабельна.

В качестве функциональной нагрузки использовали гипоксическую гипоксию. Животных поднимали до высоты 11200 м и оценивали время появления бокового положения и степень гипотермии [88]. Опыты были проведены на 350 крысах. Вариабельность данных как по одному, так и по другому критерию оказалась очень большой. Так, время появления бокового положения колебалось от нескольких секунд до 28 мин, степень развития компенсаторной гипотермии — от 0,8 до 4,0 град.

Таким образом, используя, например, функциональную нагрузку, можно выявить индивидуальные особенности организма, которые находят свое проявление в его реактивности. Последняя, как известно, обуславливает характер взаимодействия организма с внешней средой, в том числе при влиянии такого физического фактора внешней среды, как ионизирующее излучение. Следовательно, неспецифическая реактивность организма может определять его радиочувствительность. Эта

Таблица 1.1. Вариабельность некоторых физиологических показателей у

Животное	Артериальное давление в сонной артерии, мм. рт. ст. *2	Частота пульса в 1 мин	Температура тела, °С
Собака	100-140	70-150	37,5-39,0
Кролик	90-130	120-240	37,0-39,5
Морская свинка	75-120	240-355	36,6-39,5
Крыса	86-128	180-250	38,0-39,5
Мышь	(хвостовая артерия) 39-87 (артерия кожи спины)	520-780	37,0-39,0

\*1 Человек. Медико-биологические данные. М.: Медицина, 1977.

\*2 1 мм рт. ст. = 133,322 Па.

зависимость в какой-то степени определяет возможность прогнозирования индивидуальной радиочувствительности.

Индивидуальная реактивность определяется совокупностью признаков индивидуума, которая характеризует отклонения тех или иных биохимических, физиологических и других параметров от условно принятых средних значений. В связи с этим правомерно предположить, что ответ организма на воздействие ионизирующего излучения будет коррелировать с общей неспецифической реактивностью.

### 1.1. Неспецифическая реактивность организма и радиочувствительность

Вся жизнедеятельность организма направлена на сохранение гомеостаза. При этом компенсаторные возможности обусловлены исходным состоянием организма, его систем, органов, клеток, т. е. его реактивностью.

При действии какого-либо раздражителя в организме возникают как специфические реакции, адекватные данному раздражителю, так и неспецифические, возникающие при действии любого фактора внешней среды [18, 69].

Как известно, положение о неспецифической реактивности клеток сформулировано в 1940 г. Д.Н. Насоновым и В.Я. Александровым. Общие приспособительные реакции организма в ответ на действие неблагоприятных факторов среды рассмотрены в некоторых работах П.Д. Горизонтова, И.Р. Петрова, Н.Н. Сиротинина и др. Была установлена, например, прямая связь между адаптацией к гипоксии и по-

лабораторных животных в норме \*1

Минутный объем легких, м <sup>3</sup>	Частота дыхания в 1 мин	Количество эритроцитов. 10 <sup>4</sup>	Количество лейкоцитов, 10 <sup>3</sup>
1000-3000	10-20	6,0-8,5	8,8-10,5
250-850	50-60	5,5-6,5	6,5-9,5
-	80-85	4,5-6,0	7,0-13,0
70-100	60-80	5,5-6,5	8,0-23,0
-	140-210	8,0-11,5	6,0-13,0

лением резистентности организма к другим экстремальным воздействиям [6]. Показано развитие однонаправленной неспецифической реакции на клеточном уровне при действии различных факторов внешней среды [60]. Это хорошо видно на схеме (рис. 1.1). Обобщение данных позволило представить патофизиологические и морфологические основы неспецифической реактивности организма [18, 80].

Многими исследователями установлена связь между общей реактивностью и радиочувствительностью. Безусловно, проблема радиочувствительности является частью общебиологических проблем реактивности и резистентности. Сделан вывод, что типичная быстро развивающаяся после облучения нейроэндокринная реакция очень сходна неспецифическими реакциями после действия всякого рода стрессгенов или сильного раздражения.

Определяющим фактором индивидуальной радиочувствительности, о-видимому, являются системы регуляции гомеостаза. При радиационном воздействии, вызывающем сильное нарушение равновесия различных систем, организм мобилизует гомеостатические функции, направленные на устранение повреждения. Индивидуальную радиочувствительность можно изучать с позиций этой концепции и искать связь между эффективностью гомеостатических регуляционных механизмов индивидуальными проявлениями радиационного повреждения. Была формулирована точка зрения о прямой связи неспецифической реакции клеток с радиочувствительностью [100].

Установлена прямая связь, например, между адаптацией к гипоксии повышением резистентности организма к радиальному ускорению [82]. На клеточном уровне показано развитие однонаправленной не-

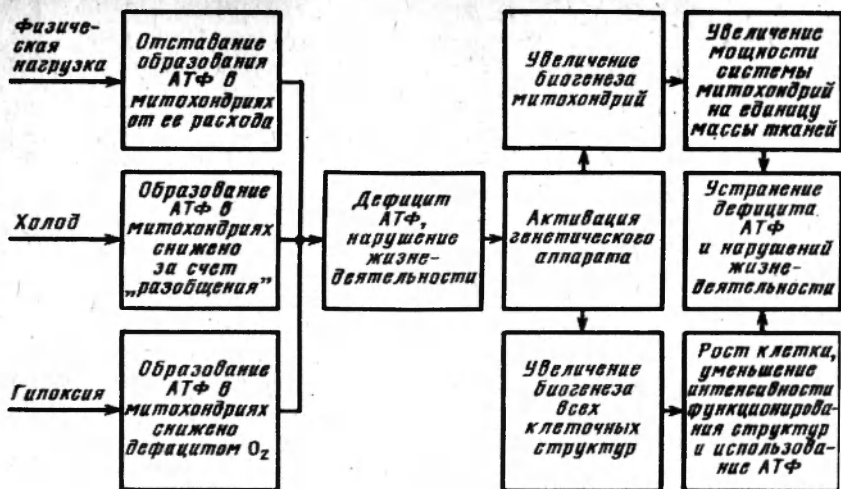


Рис. 1.1. Схема клеточного звена адаптации к длительному действию интенсивных нагрузок, гипоксии и холода (по Ф. З. Меерсону, 1973)

специфической реакции, заключающейся в увеличении количества митохондрий при действии различных факторов внешней среды [60]

На основании большого числа исследований было установлено, что ткани мышц и крыс, акклиматизированных к гипоксии, становятся более резистентными к самым различным повреждающим агентам [6]. Связь между общей реактивностью и радиочувствительностью подвержена в других исследованиях [11, 19, 73]. В ответ на лучевое воздействие, как и на действие других различных факторов, наблюдаются определенные проявления: нервнотрофические расстройства, воспалительные некротические процессы, нарушение регенерации, гиподинамические сдвиги и другие изменения [47]. Специфичность же действия излучения выражается в определенном сочетании этих проявлений, в степени их выраженности и последовательности их развития. В этой связи можно упомянуть, что некоторые реакции организма в ранние сроки в ответ на облучение сходны с общеизвестными стрессорными реакциями (реакции эндокринной, нервной, кровеносной, сердечно-сосудистой систем и др.). Типичная быстро развивающаяся после облучения нервно-эндокринная реакция сходна с неспецифическими реакциями после воздействия других стресс-агентов или сильных раздражителей [5]. По мнению П. Д. Горизонтова с соавт. [20], П. Д. Горизонтова и Н. Г. Дренской [19], проблема радиочувствительности является частью общей биологической проблемы реактивности организма.

Под радиочувствительностью обычно понимают степень реакции клеток, тканей, органов, систем или организма в целом на воздействие и



низирующего излучения. Безусловно, индивидуальная радиочувствительность организма определяется исходным функциональным состоянием различных его систем [20].

Исследования, показывающие зависимость радиочувствительности от физиологического состояния организма, имеют исключительно большое значение и обосновывают возможность активного вмешательства в реакцию организма на лучевое воздействие [96]. Физиологическое состояние организма, влияя на радиочувствительность организма, должно отражаться и на действии многих защитных веществ, так как, несомненно, многие из рекомендованных веществ оказывают свое влияние изменением физиологического состояния защищаемого животного или растения.

Безусловно, гормональный баланс также должен определять радиорезистентность. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что как значительно повышенный, так и пониженный уровни гормональной активности коры надпочечников и щитовидной железы уменьшают радиорезистентность организма. При более умеренных уровнях секреторной активности происходят стимуляция глюконеогенеза, утилизация продуктов распада тканей, мобилизация внутренних энергетических ресурсов и кратковременная задержка митозов, способствующие радиорезистентности организма.

Исследована роль катехоламинов в определении радиочувствительности различных видов животных [22–24]. В опытах на грызунах радиочувствительность сопоставляли с содержанием адреналина и норадреналина в тканях печени, селезенки, крови и моче. Используемые виды и линии животных авторы расположили в порядке возрастающей радиочувствительности в следующей последовательности: рыжие полевки < крысы Вистар < мыши СС<sub>57</sub> < золотистые хомяки < мыши Бальб/С < морские свинки. Установлена положительная корреляция природной радиочувствительности этих видов и линий с содержанием катехоламинов в надпочечниках, крови и моче и отрицательная — с их содержанием в клетках печени и селезенки. Интересно, что радиозащитные агенты (S — β-аминоэтиллизотиуроний, β-меркаптоэтиламин, солянокислый цистеин и гипоксическая гипоксия) в период противолучевой активности вызывали повышение уровня катехоламинов в надпочечниках и периферической крови и его снижение в тканях печени и селезенки. Показано, что эти сдвиги связаны с изменением активности соответствующих ферментов (тирозингидроксилазы, дофадекарбоксилазы, фенилэтиламин-β-оксидазы и фенолэтиламин-N-метилтрансферазы). В этих случаях исходный уровень катехоламинов изменялся в направлении, характерном для относительно более радиоустойчивых видов и линий животных. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что катехоламины принимают участие в формировании радиочувствительности организма. Показаны прямая зависимость радиочувствительно-

сти организма от содержания в нем тиролов [26], влияние гормонов на развитие радиобиологического эффекта.

Фактором, оказывающим большое влияние на индивидуальную радиочувствительность организма, является регуляция механизмов гомеостаза, которые обуславливают оптимальное осуществление биологических процессов [71, 73]. При радиационном воздействии, вызывающем сильное нарушение равновесия различных систем, организм отвечает мобилизацией гомеостатических функций, которые направлены на устранение повреждения. Индивидуальную радиочувствительность можно изучать с этой точки зрения и искать соотношения между эффективностью гомеостатических регуляторных механизмов и индивидуальными проявлениями радиационного повреждения.

В некоторых опубликованных работах приведены конкретные результаты опытов, иллюстрирующие зависимость развития радиобиологического эффекта от общей реактивности организма. При изучении влияния адреналэктомина и облучения в дозе 800 сГр в различных сочетаниях на динамику условнорефлекторной деятельности крыс было показано ослабление условнорефлекторных связей, зависящее от наличия или отсутствия надпочечников [28]. Гибель адреналэктомированных животных происходила в более ранние сроки после облучения.

Установлено влияние акклиматизации к хроническому кислородному голоданию на течение лучевой болезни [6]. Акклиматизацию осуществляли выдерживанием мышей в барокамере по 6 ч ежедневно в течение месяца при атмосферном давлении 64 кПа. Через 24 после окончания акклиматизации как опытных, так и контрольных животных облучали  $\gamma$ -излучением  $^{60}\text{Co}$  в летальных дозах. Во всех случаях акклиматизация оказала благоприятное действие на течение и исход лучевой болезни. Так, смертность акклиматизированных мышей была ниже контрольных. У выживших животных по отношению к контрольным наблюдалось меньшее снижение массы тела. У акклиматизированных мышей в меньшей степени отмечались взъерошенность шерсти, кишечные расстройства. Полученные данные свидетельствуют том, что предварительная акклиматизация к гипоксии снижает смертность мышей после воздействия ионизирующего излучения, уменьшает степень потери массы тела облученных животных и смягчает течение лучевого заболевания.

В другой работе акклиматизацию к гипоксии проводили в течение 15, 20, 30 и 40 сут при следующих условиях: мышей выдерживали в барокамере при давлении, соответствующем сначала высоте 5000 м (30 мин), затем 7000 м (5 мин), далее — 10000 м до наступления схода дорог или бокового положения хотя бы у одной мыши [11]. Максимальный эффект повышения радиорезистентности при рентгеновском облучении в дозе 600 Р выразился в уменьшении смертности животных на 30% (70%-ная смертность в опыте по сравнению со 100%-ной в контроле). По мнению автора, акклиматизация к гипоксии в да-

ных условиях в течение 30 сут истощает защитные возможности организма, и дальнейшее увеличение длительности акклиматизации не приводит к увеличению защитного эффекта.

Степень гипоксии, применяемая в рассмотренных выше экспериментах, по нашему мнению, была экстремальной, приводящей к максимальному напряжению защитных механизмов и, в конечном счете, к их истощению. Нам представляется, что акклиматизация к любым внешним воздействиям, в том числе и к гипоксии, должна проводиться при более щадящих физиологических условиях, не приводящих к срыву систем, ответственных за сохранение гомеостаза. В этой связи представляют интерес данные, полученные в условиях длительной акклиматизации животных к условиям умеренной гипоксии [37]. Акклиматизацию экспериментальных животных (крыс, собак) к умеренной гипоксии проводили в течение 3, 15, 30 и 45 сут на высокогорной базе на высоте 3200 м. После акклиматизации животных подвергли  $\gamma$ -облучению в дозе ПД<sub>43/30</sub> и получили устойчивое повышение радиорезистентности животных (см. ниже), особенно после 30–45 сут акклиматизации (рис. 1.2):

Длительность адаптации, сут	Смертность животных, %
Контроль . . . . .	43
3. . . . .	21,5
30 . . . . .	7

Для повышения радиорезистентности организма в других работах использовали постоянное магнитное поле (ПМП), изменение температуры внешней среды и другие физические факторы. Материалы экспериментальных исследований, в которых изучали радиочувствительность животных при воздействии ионизирующего излучения в различные сроки после предварительного воздействия ПМП, довольно разнородны, но почти во всех работах приводятся данные, показывающие ослабление радиационного поражения у животных. Уже в первых исследованиях влияния предварительного воздействия ПМП на радиочувствительность животных был получен эффект повышения радиорезистентности [103–105]. Были применены ПМП напряженностью  $H = 4200 \text{ Э}^*$ , длительность воздействия 2 нед. Через 1–3 сут после выведения животных из ПМП проводили  $\gamma$ -облучение в дозах 750–850 Р. Предварительное воздействие ПМП уменьшало гибель животных в среднем на  $(26,7 \pm 3,2)\%$ . Аналогичный эффект был получен и в других опытах [101].

Возможное влияние ПМП на резистентность организма к лучевым поражениям отмечено и в некоторых последующих публикациях [61, 85]. Белые мыши и крысы были помещены в ПМП напряженностью 2000 Э и подвергнуты последующему облучению в летальных дозах

\*  $1 \text{ Э} = 79,5775 \text{ А/м}$ .

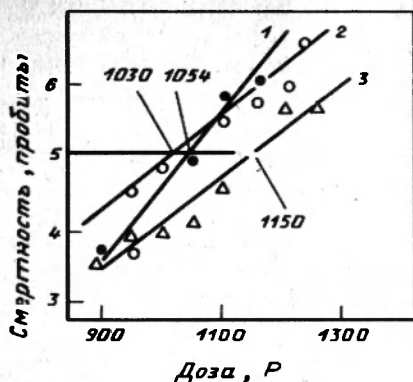


Рис. 1.2. Изменение радиочувствительности у крыс после различных сроков пребывания в условиях высокогорья: 1 — контроль; 2 — 2-е, 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья; 3 — 33-и сутки адаптации

рентгеновского излучения. Оценивали смертность животных и среднюю продолжительность жизни. Хотя значимых различий в количестве погибших животных не было получено, средняя продолжители

ность жизни опытных животных несколько увеличивалась: 20–22 сут в сравнении с 11 сут в контроле. В других работах, где использовалась меньшая интенсивность ПМП (250 Э), гибель животных уменьшилась в раза.

Изучали предварительное действие ПМП на клетки нормального злокачественного роста в культуре при их последующем облучении рентгеновским излучением [85]. Количество клеток с хромосомными аберрациями под влиянием ПМП и рентгеновского излучения резко снижалось по сравнению с количеством при одном облучении (соответственно клеток с мостами и фрагментами в опыте было 22%, контроле — 50%). Выживаемость опытных клеток на 29% превышала выживаемость клеток в контроле.

Исследовано восстановление кроветворения у крыс после облучения в дозе 800 Р в сочетании с предварительным воздействием ПМП индукцией 659 Гс в течение 10 сут по 2 ч ежедневно [1, 2]. Восстановление количества лейкоцитов периферической крови облученных крыс при предварительном воздействии ПМП происходило в более ранние сроки, чем у контрольных животных. Лейкопения у опытных крыс была менее выражена. К началу 3-й недели после облучения количество лейкоцитов достигло исходного уровня, в то время как у контрольных животных оставшихся в живых, количество лейкоцитов достигло этого уровня только через 2 мес. Важно отметить, что в данных экспериментах предварительное воздействие ПМП полностью снимало летальный эффект радиации, в контроле смертность была равна 55%. Нормализация функции надпочечников у крыс после лучевого воздействия в дозе 600 Р наступала быстрее, если на животных предварительно воздействовал  $H = 5000 \text{ Э}$  [91].

Исследовали цитогенетические изменения в клетках костного мозга мышей в условиях комбинированного действия ПМП и ионизирующего излучения [16]. Воздействие  $H = 4500 \text{ Э}$  в течение 3 ч до  $\gamma$ -

лучения в дозе 400 Гр практически не влияло ни на выход индуцированных ионизирующими излучениями хромосомных aberrаций, ни на скорость их элиминации. Предварительное воздействие  $H = 1000 \text{ Э}$  в течение 15 сут и последующее  $\gamma$ -облучение в дозе 400 рад не отразилось на глубине радиационного подавления митотической активности, однако оно достоверно увеличивало интенсивность ее восстановления.

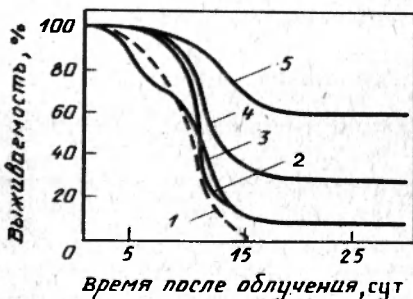
Изучено влияние повторного воздействия ПМП на радиочувствительность [55]. На крыс воздействовали  $H = 300 \text{ Э}$  в течение 10 сут в течение 1 ч ежедневно. На 11-е сутки крыс облучали  $^{60}\text{Co}$  в дозе 7 Гр. Гибель животных от лучевой болезни в группе после предварительного воздействия  $H = 300 \text{ Э}$  и облучения составила 40%, у только облученных — 60%.

В последних работах получен выраженный эффект повышения радиорезистентности животных после воздействия ПМП [77, 97]. В опытах были использованы мыши. До  $\gamma$ -облучения мышей подвергали воздействию ПМП напряженностью 100, 1200, 3500 Э в течение 6 ч. Учитывая длительность реакции животных на воздействие ПМП и рассматривая действие ПМП как стрессового фактора с точки зрения мобилизации адаптационных механизмов, животных в различные сроки после воздействия ПМП (1, 7, 17 и 30-е сутки) облучали в дозах 300, 500 и 900 Р. Гибель контрольных животных к 15–17-м суткам после облучения в дозе 900 Р составляла в одних сериях 100%, в других 96–98%. У животных, облученных в этой же дозе после предварительного воздействия ПМП, выживаемость увеличилась до 60% (рис. 1.3). Эти результаты авторы трактуют с позиции возможного развития общего адаптационного синдрома при воздействии ПМП на фоне общей повышенной реактивности организма.

Повышение радиорезистентности животных было получено и после предварительного их облучения СВЧ-излучением. В исследованиях [122–124] мыши были подвергнуты микроволновому облучению с плотностью потока мощности (ППМ), равной  $100 \text{ мВт/см}^2$ , а через 14 или 30 сут — рентгеновскому воздействию (700, 800 и 900 Р). Авторы получили противолучевой защитный эффект: в контроле смертность мышей была равна 76%, в опытной группе — 40–55%; продолжитель-

Рис. 1.3. Выживаемость мышей при облучении в дозе 900 рад в различные сроки после воздействия ПМП (напряженность 3500 Э):

1 — контроль; 2 — ПМП +  $\gamma$ -излучение (1 сут); 3 — ПМП +  $\gamma$  (17 сут); 4 — ПМП +  $\gamma$  (7 сут); 5 — ПМП +  $\gamma$  (30 сут)



ность жизни опытных животных имела тенденцию к увеличению. Ранее этими же авторами был получен защитный эффект в опытах на собаках. Одновременное воздействие на животных микроволн (длина волны 10,7 см, ППМ равна 100 кВт/см<sup>2</sup>) и рентгеновского облучения при мощности дозы 2 сГр/мин приводило к более быстрому восстановлению числа гранулоцитов, чем без применения микроволн. Предварительное импульсное микроволновое облучение в течение 3–6 ч почти в 4 раза уменьшало процент смертности животных от последующего облучения ионизирующим излучением (доза 340 сГр). Менее продолжительное (0,5–1,5 ч), как и продолжительное, но более интенсивное облучение микроволнами (ППМ равна 165 мВт/см<sup>2</sup>) не оказывало влияния на резистентность животных.

Многokrатное микроволновое облучение уменьшало процент летальных исходов от ионизирующего излучения в 1,5 раза [108, 111, 123, 124]. Одновременное использование микроволн в импульсном режиме (длина волны 10,7 см; ППМ равна 100 мВт/см<sup>2</sup>, частота 360 Гц, длительность импульса 2 мкс) и рентгеновского излучения (2 сГр/мин) в течение 6 ч способствовало увеличению числа лейкоцитов в периферической крови [123].

Смертность мышей после предварительного микроволнового облучения (ППМ равна 100 мВт/см<sup>2</sup> по 10 мин в течение 14 сут) и воздействия  $\gamma$ -излучения через 14–30 сут в дозе 800 сГр уменьшилась от 75 к контролю до 40% в опыте [122].

В некоторых исследованиях были получены результаты противоположного характера. Согласно данным [64], микроволновое воздействие на мышей при ППМ равна 40 мВт/см<sup>2</sup> по 15 мин в сутки в течение 6 нед до рентгеновского облучения не влияло на выживаемость животных. Синергизм в действии микроволн (2400 мГц с ППМ, равной 10, 20, 40 и 100 мВт/см<sup>2</sup> при 40-, 20-, 10- и 4-минутном воздействии в течение 10 сут) и последующего  $\gamma$ -облучения в дозах 400–900 сГр (мощность 25 сГр/мин) и 1000–20000 сГр (300 сГр/мин) наблюдался по критерию выживаемости мышей [38]. Кроме того, при длительном воздействии на мышей микроволн (ППМ равна 100 мВт/см<sup>2</sup>, по 4 мин ежедневно в течение 30 сут) и последующего  $\gamma$ -облучения в дозе 400 сГр лучевое поражение было более выражено (В.С. Тихончук, 1974). Сочетанное воздействие на мышей еще более длительного СВЧ-облучения (длина волны 12,6 см, ППМ равна 5 мВт/см<sup>2</sup> по 20 мин ежедневно в течение 2–6 мес) и последующего рентгеновского облучения в дозе 30 сГр вызвало снижение массы животных, коэффициента воспроизводства, титра лизоцима и увеличение хромосомных aberrаций [78]. Все эти эффекты были больше выражены при комбинированном действии микроволн и ионизирующего излучения, чем при действии каждого из них в отдельности.

Повышение радиочувствительности животных после предварительного хронического микроволнового облучения наблюдал в своих исследо-

аниях А. Я. Лошак [58]. Крыс облучали микроволнами с ППМ равной  $10 \text{ мВт/см}^2$  по 2 ч ежесуточно в течение 30 сут тотально (1-я группа) или только голову (2-я группа). После этого животных облучали рентгеновским излучением в дозе 900 сГр. Средняя продолжительность жизни крыс составила в 1-й группе  $11,9 \pm 1,0$  сут, во 2-й группе —  $17,1 \pm 3,2$  сут, в 3-й группе (только рентгеновское излучение) —  $20,8 \pm 2,1$  сут. В работе А. С. Пресмана и Н. А. Левитиной [76] также не было обнаружено понижения радиочувствительности крыс под влиянием предварительного хронического импульсного микроволнового облучения в течение 15 сут по 30 мин ежесуточно ( $2450 \text{ МГц}$ , ППМ равна  $10 \text{ мВт/см}^2$ ). Однако непрерывное микроволновое облучение с той же интенсивностью снижало смертность крыс в 3 раза после  $\gamma$ -облучения в дозе 600 сГр.

При локальном облучении ионизирующим излучением в дозе 950 сГр области позвоночника собак предварительное воздействие микроволнами (ППМ равна  $100 \text{ мВт/см}^2$ ) в течение 3–6 ч снижало смертность животных с 38% до нулевой [111]. Облучение головы собак ионизирующим излучением в дозах 5000 и 10000 сГр и микроволнами не способствовало увеличению продолжительности жизни животных [109]. Лишь при дозе 2500 сГр наблюдалось некоторое увеличение времени жизни подопечных собак от 22 до 43 ч.

А. И. Журавлев и С. М. Зубкова специально посвятили свою публикацию проблеме радиочувствительности в электромагнитных полях [49]. В опытах на крысах авторы показали, что микроволны тепловой интенсивности оказывают радиозащитное действие, а низкой, так называемой нетепловой, интенсивности повышают радиочувствительность. В этой работе было выдвинуто предположение о том, что в основе радиозащитного действия ЭМП лежат адаптационные реакции организма, в результате которых возникают неспецифические изменения, обеспечивающие определенную радиочувствительность организма. Авторы провели опыты на крысах в целях исследования радиозащитного эффекта микроволн при их ППМ, равной 40, 10, 1 и  $40 + 10 + 1 \text{ мВт/см}^2$  [49]. Крыс облучали микроволнами  $2450 \text{ МГц}$  в течение 6 нед (26 облучено по 30 мин). Установлено, что предварительное защитное действие оказывает микроволновое облучение с ППМ, равной 40 и  $40 + 10 + 1 \text{ мВт/см}^2$ . Животных облучали  $\gamma$ -излучением в дозах 600, 700 и 800 сГр. Воздействие микроволн с интенсивностью  $1 \text{ мВт/см}^2$ , напротив, усугубляло эффект ионизирующего излучения.

Выполнена большая серия экспериментов по оценке комбинированного действия СВЧ-излучения с большой ППМ (10, 20, 40 и  $100 \text{ мВт/см}^2$ ) и ионизирующего излучения (В. В. Антипов, Б. И. Давыдов, В. С. Тихончук, 1980). Предварительное СВЧ-облучение животных приводило к развитию более выраженного радиобиологического эффекта. На синергическое действие двух рассматриваемых физических факторов указывается и в других работах [112, 124].



Рис. 1.4. Средняя продолжительность жизни крыс опытной (микроволны +  $\gamma$  облучение) и контрольной ( $\gamma$ -облучение) групп:

1 — опыт [26,5 (от 18,7 до 37,6) сут];  
2 — контроль [15,4 (от 12,2 до 19,4) сут]

Исследована радиочувствительность крыс после предварительного облучения электромагнитным излучением в СВЧ-диапазоне с малой плотностью потока энергии [36]. Часть животных предварительно облучали СВЧ-излучением 9340 МГц в непрерывном режиме с ППМ, равной  $(200 \pm 25)$  мкВт/см<sup>2</sup>. Животных облучали ежедневно по 30 мин в течение 8 сут. На 9-е сутки опытных и контрольных крыс подвергли общему  $\gamma$ -облучению в дозе 550 рад. Получен защитный эффект предварительного СВЧ-облучения (рис. 1.4).

На основании приведенных выше данных можно заключить, что постоянные магнитные поля, а также электромагнитные поля в широком диапазоне частот при определенных режимах воздействия могут как повышать, так и понижать радиочувствительность животных. По-видимому, и эти факторы могут выступать в роли неспецифического раздражителя и влиять на радиорезистентность организма.

Повышение радиорезистентности животных отмечено и после длительного вращения животных на специальном стенде [90]. Мышей содержали в клетках, исключавших оптокинетическое раздражение во время вращения. Клетки размещали на вращающемся круге на расстоянии 110 см от центра вращения. Животных вращали со скоростью 7,5 об/мин в течение 11 и 21 сут по 22 ч в сутки. Линейное ускорение составляло 0,7 м/с<sup>2</sup>, или 0,07 g. Контролем служили животные, размещенные рядом с вращающейся установкой. Опытных и контрольных мышей облучали одновременно сразу после остановки стенда на гамма-установке при мощности дозы 37 Р/мин. Сопоставление радиопоражаемости животных опытной и контрольной групп показало, что пребывание мышей в течение 11 суток во вращающейся системе не отразилось на летальном эффекте. Вращение в течение 21 сут привело к существенным изменениям радиочувствительности животных. Выживаемость мышей в этой группе была намного выше контроля (рис. 1.5).

Рассматривая проблему повышения радиорезистентности в условиях действия на организм других факторов внешней среды, следует иметь в виду возможность стимулирующего действия малых доз ионизирующего излучения.



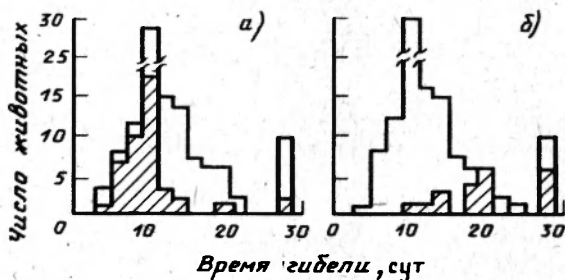


рис. 1.5. Распределение мышей линии СВА по срокам гибели после облучения в дозе 875 Р при комбинированном действии излучения и длительного вращения:

а – облучение после 11 сут вращения; б – облучение после 21 сут вращения; □ – контроль; ▨ – опыт

Некоторые биологически активные вещества, обладающие радиозащитным действием, увеличивают потребление кислорода при охлаждении, что выражается в повышении так называемого индекса индивидуальной радиочувствительности [9]. По мнению авторов, эти биологически активные вещества увеличивают неспецифическую сопротивляемость организма.

Таким образом, многими исследователями, особенно отечественными, отчетливо показана тесная взаимосвязь между общей неспецифической реактивностью и радиочувствительностью организма. Это позволяет сделать вывод о том, что одним из возможных путей определения индивидуальной радиочувствительности является предварительная оценка индивидуальных адаптивных возможностей организма, т. е. его общей реактивности.

## 1.2. Подходы к оценке индивидуальной радиочувствительности

Выбор методических подходов при оценке индивидуальной радиочувствительности в основном сводится к предварительной характеристике общей реактивности организма [39]. При этом 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 те или иные функциональные нагрузки и на действие различных факторов;

сопоставление реакции той или иной системы на облучение в малых дозах с его радиопоражаемостью при воздействиях в летальных дозах, т. е. сопоставление радиочувствительности и радиопоражаемости

Исходное состояние организма и индивидуальная радиочувствительность. Оценка состояния организма до облучения в обычных условиях его жизнедеятельности в целях прогнозирования радиочувствительности проводилась многими исследователями. Уже в 40-х годах были осуществлены попытки установить корреляцию между типом высшей нервной деятельности (ВНД) и индивидуальной радиочувствительностью. Так, сравнение реакции собак с сильным уравновешенным и слабым неуравновешенным типами ВНД на облучение больших полушарий головного мозга выявило различия в степени тяжести лучевой болезни. Причем большие повреждения отмечены у собак со слабым неуравновешенным типом ВНД [63].

Зависимость реакции организма после облучения от типа ВНД показана также на крысах [54]. Изменения общего состояния крыс и деятельности высших отделов центральной нервной системы (ЦНС) после воздействия рентгеновского излучения в дозе 50 Р были выражены меньше у крыс с сильным уравновешенным типом ВНД.

Сопоставление типа ВНД с последующей радиопоражаемостью организма позволило установить определенные закономерности [27]. В зависимости от особенностей условнорефлекторной деятельности крысы были разделены на три группы: в первую вошли животные с сильными и уравновешенными нервными процессами; во вторую — с сильными но неуравновешенными; в третью — крысы со слабыми возбужденно-тормозными процессами. Животные с сильными, но неуравновешенными нервными процессами оказались наиболее радиопоражаемыми по критерию гибели после рентгеновского воздействия в дозах 600 и 800 Р.

В условиях многомесячного хронического облучения крыс в малых дозах также были отмечены различия в реагировании высших отделов ЦНС на облучение в зависимости от типологических особенностей их нервной системы [79].

При хроническом воздействии  $^{90}\text{Sr}$  у животных с сильным типом ВНД восстановление условнорефлекторной деятельности после прекращения введения  $^{90}\text{Sr}$  происходило быстрее, чем у собак со слабым типом [50]. Степень и сроки наступления лейкопении также зависели от типа ВНД.

Обнаружено влияние типологических особенностей нервной системы и на характер развития поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лучевой болезни: у собак слабого типа ВНД наблюдалась гипофункциональная форма секреторных расстройств, а у животных сильного типа — гиперфункциональная смешанная форма (И.Т. Курцин, 1952).

В некоторых исследованиях было обращено внимание на зависимость радиочувствительности организма от гормонального статуса [95, 96]. Так, отмечена большая радиочувствительность девственных самок по

сравнению с размножавшимися самками мышей. Показано, что зависимость смертности крыс после облучения в дозе  $LD_{50/30}$  от уровня активности гипофиз-адреналовой системы имеет U-образный характер с наименьшей смертностью в нормореактивной группе (А. О. Короткевич, 1979). Аналогичная зависимость получена на обезьянах (Н. Г. Даренская, А. О. Короткевич, 1981). Изменение уровня кортикостерона после введения АКТГ коррелировало с выживаемостью облученных животных: точность прогноза была равна 68–82% [53].

В целях сопоставления некоторых сторон метаболизма у животных разных видов и линий с их природной радиочувствительностью определяли обмен катехоламинов в мозговом слое надпочечников, количество сахара в крови и гликогена в печени и активность протеиназ в селезенке и печени у золотистых хомяков, крыс Вистар, морских свинок и трех линий мышей [22, 23, 66]. При анализе полученных данных была выявлена прямая или обратная корреляция всех показателей с радиочувствительностью животных. Увеличение количества катехоламинов в мозговом слое надпочечников соответствовало увеличению устойчивости к радиации; содержание сахара в крови и гликогена в печени было достоверно ниже у более радиорезистентных животных; более радиорезистентным видам и линиям соответствовала относительно более низкая активность протеиназ.

Придавая большую роль тиолам в формировании радиочувствительности организма, Э. Я. Граевский и А. Г. Тарасенко [26] делают вывод о возможности оценки индивидуальной радиочувствительности по этому критерию.

Для сопоставления исходного количества элементов периферической крови с радиочувствительностью мышей подвергли облучению в среднелетальных дозах [67]. У более резистентных животных отмечено повышенное количество лейкоцитов в периферической крови; связи между исходными показателями красной крови и радиорезистентностью животных не было выявлено.

Сформулирована точка зрения о возможности оценки радиочувствительности отдельного человека по величине репаративного синтеза ДНК в культивируемых лимфоцитах периферической крови (Castellani e. a., 1978).

Представляет большой интерес использование одновременно нескольких показателей исходного состояния организма для прогнозирования индивидуальной радиочувствительности [113]. У мышей в течение 10 сут определяли 19 физиологических параметров, характеризующих массу тела, потребление воды, объем суточной мочи и содержание в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Авторы сравнили средние значения этих параметров у выживших и павших мышей после облучения в дозе 660 Р. При использовании каждого параметра в отдельности статистически достоверных различий не было выявлено, тогда как с помощью

многомерного анализа всех показателей удалось предсказать гибель отдельных мышечных групп.

Изучена связь между физическим развитием животных и радиорезистентностью в условиях хронического облучения в малых дозах: ежедневное облучение по 6–7 ч в течение 1–15 мес 3 групп мышечных групп в дозах 6, 17 и 50 мР [57]. По критерию смертности этих животных после однократного облучения в ЛД<sub>50/30</sub> (570 Р) установлена обратная зависимость радиорезистентности мышечных групп в зрелом возрасте от степени физического развития в период наиболее интенсивного роста.

С помощью характеристики исходного функционального состояния организма по величине энергетического и электролитного баланса выявлена большая радиорезистентность мышечных групп с повышенным дыхательным коэффициентом (М. Поспишил и др., 1969). Установлена корреляция между смертностью крыс и степенью потребления ими O<sub>2</sub> и выделения CO<sub>2</sub> [65, 72]. Причем больший уровень основного обмена коррелировал с большим процентом гибели животных. Авторы высказывают мнение о прогностическом значении состояния энергетического баланса при сопоставлении с радиочувствительностью крыс Вистар. Было также показано, что чувствительность одинаковых по возрасту крыс самцов линии Вистар к однократному облучению в среднетельных дозах в определенной степени зависит от интенсивности энергетического обмена [65, 72].

При изучении взаимоотношения баланса электролитов с индивидуальной радиочувствительностью отмечено прогностическое значение отношения натрия к калию в моче [117]. Установлено, что крайним точкам вариационной дисперсии отношения натрия к калию соответствует максимальная степень тимомализа, а наименьшая степень его обнаружена при средних значениях этого отношения. В зависимости от величины отношения натрия к калию в моче и количеству выделенной мочи мышечные группы были распределены на три группы: гипо-, гипер- и нормореактивную [119], и была показана наименьшая смертность после облучения рентгеновским излучением в нормореактивной группе.

Установлена также корреляция между основным обменом у мышечных групп и их выживаемостью после рентгеновского облучения [125]. Эта зависимость имела также параболический характер. Аналогичную зависимость автор получил и по критерию эндогенного колониобразования стволовых кроветворных клеток.

Представляет интерес попытка использования комплекса показателей исходного состояния организма для прогнозирования индивидуальной радиочувствительности [43]. Для этого у животных до облучения исследовали количество лейкоцитов, эозинофилов, эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, объемы мочи и выпитой воды, объем потребленного кислорода и выделенного углекислого газа, ректальную температуру и средний прирост массы тела. Затем крыс подвергали воздействию  $\gamma$ -излучения в дозе ЛД<sub>50/30</sub> (600–650 Р) или в минимальной

абсолютно летальной дозе 750 Р. На основании математической обработки полученных материалов установлен общий характер зависимости смертности облученных животных от исходного уровня исследованных показателей. Так, количество лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови, объем выпиваемой за одни сутки воды, объем потребляемого кислорода и выдыхаемого углекислого газа связаны с радиопоражаемостью параболической зависимостью, а ректальная температура — зависимостью, близкой к экспоненциальной. Каждый из перечисленных показателей в отдельности не является достаточно информативным; тогда как объединение трех—шести показателей позволило прогнозировать исход лучевой болезни с точностью до 60—80%.

Таким образом, изучение опубликованной литературы по оценке значения показателей исходного состояния организма для прогнозирования индивидуальной радиочувствительности позволяет сделать вывод о том, что на основании исследования исходного состояния некоторых систем возможно прогнозирование радиочувствительности организма. Для большинства изученных показателей зависимость радиочувствительности организма от исходного уровня имеет U-образный характер, т. е. наиболее радиоустойчивыми оказываются организмы, исходные показатели которых близки к среднегрупповому уровню. Точность прогноза повышается при использовании нескольких показателей. Наиболее информативными оказываются показатели, характеризующие исходное состояние регуляторных систем (ЦНС, эндокринной системы) и системы, критической для данного уровня лучевого воздействия. Так, при облучениях в дозах, приводящих к развитию кроветворной формы лучевой болезни, такой системой является кроветворная ткань. Обращает внимание отсутствие попытки использования для определения индивидуальной радиочувствительности показателей, характеризующих исходное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, между тем как эти показатели наиболее просто регистрируются. Многие из использованных показателей являются сложными и требуют большого времени для их регистрации, в то же время отсутствуют данные об использовании легко регистрируемых показателей, характеризующих исходное функциональное состояние таких жизненно важных систем, как сердечно-сосудистая и дыхательная.

Реактивность организма и индивидуальная радиочувствительность. Известно, что реактивность или резистентность организма проявляются наиболее ярко в ответ на предъявление ему повышенных требований, когда для поддержания гомеостаза необходимо включение регуляторных систем и компенсаторных процессов. Прежде всего наличие корреляции между реакциями на нерадиационные воздействия и радиочувствительностью было выявлено при сравнении двух линий мышей, которых подвергали воздействию стрихнина, диэтилового эфира, перививке асцитной карциномы Эрлиха, рентгеновского или  $\gamma$ -излучения [4]. Мыши более радиорезистентной линии проявляли и большую устой-

чивость к другим факторам нерадиационной природы. По мнению авторов, при действии любого повреждающего агента включаются одни и те же компенсаторные и защитные механизмы, и прежде всего гипофиз-адреналовая система. Данные о зависимости реакции животных разных видов и линий на лучевые воздействия от исходной неспецифической реактивности позволили предполагать наличие корреляции и в реакции отдельного организма.

В литературе приведено сравнительно небольшое число исследований, в которых по реакции организма на различные нерадиационные воздействия пытались оценить исходную реактивность, а затем сопоставить с его радиочувствительностью. Так, в качестве критерия исходной реактивности использовали выраженность ответной реакции организма собак на физическую и термическую нагрузку — бег в тредбане со скоростью 6 км/ч в течение 30 мин и перегревание в световоздушной камере в течение 1 ч при 45–50°C [15]. Индивидуальные особенности реактивности собак проявлялись в различной степени изменения частоты пульса, дыхания и температуры тела в ответ на эти воздействия, а также в неодинаковой скорости восстановления показателей до исходного уровня. При сравнении реакции собак на воздействие  $\gamma$ -излучения в дозах 250 и 300 Р обнаружена корреляция выживаемости и продолжительности жизни животных с их исходной реактивностью: больше выживало собак с хорошими компенсаторно-приспособительными реакциями, чем менее выносливых.

Роль гипофиз-адреналовой системы в формировании индивидуальной радиочувствительности в настоящее время не вызывает сомнений (Б.Б. Мороз, И.Н. Кендыш, 1975; Н.Г. Даренская, А.О. Короткевич, 1981). Однако в связи с трудностями определения уровня гормонов надпочечников в крови отдельных индивидуумов у мелких лабораторных животных на первом этапе использовали лишь косвенные методы оценки функциональной активности гипофиз-адреналовой системы. В качестве одного из косвенных показателей использовали потребление кислорода во время облучения. В опытах на мышах, крысах и цыплятах было показано возрастание потребления кислорода животными во время облучения (Г.А. Васильев, В.А. Беляев, 1963; A. Vacek, 1962). При этом повышение уровня потребления кислорода коррелировало с продолжительностью жизни облученных крыс: животные с более низким уровнем потребления кислорода в начале облучения погибали в дальнейшем в 3–4 раза быстрее. Таким образом, повышение потребления кислорода в период облучения может рассматриваться как компонент реакции тревоги адаптационного синдрома и, следовательно, характеризовать напряженность компенсаторных возможностей организма.

Наличие корреляции между повышением потребления кислорода во время облучения и выживаемостью после него навело исследователей на мысль о возможности воспроизведения этого феномена с помощью

воздействия факторов нелучевой природы. В серии исследований в качестве такого нерадиационного фактора использовали охлаждение [9, 12, 83]. При охлаждении крыс при 0°С в течение 12 мин ректальная температура снизилась максимально на 4–5°. Для каждого животного до облучения вычисляли так называемый "индекс индивидуальной радиочувствительности", представляющий собой частное от деления среднего уровня потребления кислорода в одну минуту при охлаждении на среднее потребление кислорода за это время при комнатной температуре в пересчете на 100 г массы тела крысы. Последующее сравнение индекса индивидуальной радиочувствительности с выживаемостью животных после их облучения в дозе 650 Р обнаружило положительную коррелятивную связь: чем больше значение индекса, тем выше радиорезистентность.

Показана роль гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы в формировании индивидуальной радиочувствительности [83]. В некоторых исследованиях состояние реактивности организма оценивали при голодании по косвенным показателям, отражающим функциональное состояние коры надпочечников, — изменению соотношения натрия к калию в моче (Н.Г. Даренская, А.О. Короткевич, 1981; Pospisil, Zakopalova, 1969; [118, 119]). Различия в изменении этого соотношения у отдельных индивидуумов рассматривались авторами в качестве характеристики индивидуального функционального состояния регуляторных систем, поддерживающих определенный уровень электролитов в организме. Гибель животных в нормореактивной группе была ниже по сравнению с гибелью в гипо- и гиперреактивных группах.

При прямом сопоставлении характера изменения содержания гормонов коры надпочечников у животных в ответ на введение адреналина с индивидуальной радиочувствительностью выявлена высокая степень информативности этого показателя (А.О. Короткевич, 1979).

Для прогнозирования индивидуальной радиочувствительности в качестве критериев использовали изменение уровня сахара и скорости протеолитических процессов в цельной крови в ответ на введение адреналина [24]. В связи с невысокой точностью прогнозирования индивидуальной радиочувствительности по отдельным показателям авторы применили метод ранжирования. Было показано, что прогнозирование по некоторым показателям дает довольно высокую точность: в 30 случаях из 38 был правильно предсказан исход лучевого поражения.

Характер реакции на введение адреналина для оценки исходной реактивности организма был использован и в других исследованиях [59]. Авторы учитывали изменения количества лейкоцитов через 2 ч после инъекции адреналина в дозе 0,25 мг/кг. Изучение зависимости между индивидуальной реактивностью кроветворной системы и характером изменения числа лейкоцитов в крови в разные сроки после облучения крыс в дозах 50–300 Р обнаружило прямую корреляцию между величиной адреналовой пробы до облучения и содержанием лейкоцитов в

все сроки после воздействия ионизирующего излучения: чем больше был "адреналиновый" лейкоцитоз, тем меньше снижались и быстрее восстанавливались показатели крови. В этих случаях адреналовая проба оказалась хорошим прогностическим показателем реактивности кровяной системы в ответ на лучевое воздействие.

Во многих работах использовали и некоторые другие нерадиационные воздействия. Так, обнаружена корреляция уровня лейкоцитов в крови мышцей при голодании с последующей реакцией на облучение в дозе 300 Р [126]. Наибольшей устойчивостью к рентгеновскому излучению обладали мышцы со средним уровнем изменения количества лейкоцитов.

Изучение влияния изменения газовой среды на динамику массы тела [116] показало, что продолжительность жизни грызунов коррелировала с изменениями массы тела в ответ на нерадиационное воздействие. По мнению авторов, данный метод может быть использован для отбора более радиорезистентных животных.

Обнаружена корреляция между степенью падения температуры тела после внутрибрюшинного введения мышам фторацетата и их выживаемостью после облучения [120]. Большее падение температуры тела после введения протектора сопровождалось большей выживаемостью облученных животных.

Во всех приведенных выше исследованиях реактивность организма при воздействии нерадиационных факторов в основном оценивалась по изменению какого-либо одного избранного показателя. В то же время была показана низкая прогностическая значимость отдельных показателей реактивности для предсказания индивидуальной радиочувствительности [43]. Точность прогноза увеличивалась при использовании нескольких критериев исходного функционального состояния. Были предприняты попытки прогнозировать исход лучевого поражения по изменению некоторых показателей в ответ на воздействие гипоксии помещением животного в герметически замкнутое пространство [70]. Регистрировали частоту пульса, потребление кислорода, окислительно-восстановительный потенциал, напряжение свободного кислорода в подкожной клетчатке и температуру тела каждую минуту в течение 15 мин нахождения в условиях гипоксии. Кроме того, регистрировали количество лейкоцитов в периферической крови до и через 30 мин после извлечения животных из камеры. Точность прогноза степени лучевого поражения после воздействия  $\gamma$ -излучения в дозе 659 Р составила 85%.

Сравнительное изучение реакции крыс на голодание, термонагрузку на облучение постоянным магнитным полем было проведено по изменению массы тела, ректальной температуры, объему выдыхаемого углекислого газа, количеству лейкоцитов, эозинофилов, эритроцитов гемоглобина в крови [43]. Выявлена параболическая зависимость продолжительности жизни облученных крыс от степени изменения массы тела и характера прироста массы после суточного голодания



аналогичная зависимость между летальностью облученных крыс и изменением количества лейкоцитов и аутофлоры кожи после термонагрузки.

Таким образом, анализ накопленного опыта радиобиологов по данной проблеме показал, что для оценки исходной реактивности были использованы многие нерадиационные факторы как физической, так и химической природы. При воздействии каждого из этих факторов выявлена корреляция между реакцией на нерадиационное воздействие и последующее облучение ионизирующим излучением. Оценка информативности показателей и точность прогноза приведены лишь в единичных исследованиях. Сопоставление реактивности организма с индивидуальной радиочувствительностью осуществлялось только при воздействии в дозах, близких к  $LD_{50}$ , а в отдельных исследованиях — и при минимально абсолютно летальных дозах.

## Глава 2

### РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РАДИОПОРАЖАЕМОСТЬ

Проблема разделения понятий радиочувствительности и радиопоражаемости до сих пор не нашла своего окончательного решения. На I Всесоюзном съезде радиобиологов профессор С.П. Ярмоненко сформулировал свое резко отрицательное мнение о возможности разделения этих двух понятий. Между тем, кажется, нет еще достаточных аргументов для такого категорического вывода.

Н.В. Тимофеев-Ресовский (1968) считал, что можно "говорить о радиочувствительности по отношению к определенным наблюдаемым реакциям". А.М. Кузин (1968) следующим образом изложил свою точку зрения на эту проблему. "Под радиочувствительностью мы понимаем ответную реакцию клетки на радиацию. Мы сейчас рассматриваем поражающее действие радиации, а не ответные, например, некоторые реакции, которые дают нервные клетки на очень малые дозы радиации; может быть, там механизмы будут другие".

Обобщая радиобиологические исследования в 1964 г., П.Д. Горизонтов писал: "Давно высказанное нами положение о том, что в радиобиологии не следует путать понятия о радиочувствительности и радиопоражаемости, находит поддержку у М.Н. Ливанова". М.Н. Ливанов [56] считал, что "следует четко отграничить понятия радиочувствительности и радиопоражаемости".

К настоящему времени накоплено много фактов, позволяющих разделить понятия радиочувствительность и радиопоражаемость, что дает возможность иначе подойти к оценке некоторых радиобиологических эффектов, и в том числе к проблеме индивидуальной радиочувствительности.

В исследованиях академика М.Н. Ливанова и его учеников были получены факты, указывающие на возможность ответной реакции организма как на раздражитель, т. е. при отсутствии элементов повреждения (поражения).

Познание взаимоотношений между организмом и любым фактором внешней среды осуществляется путем изучения реакций организма имеющих место непосредственно во время воздействия фактора, а также в периоде его последствий. Однако в подавляющем большинстве радиобиологических работ, например, реакции нервной системы в течение большого периода времени определяли только по эффекту последствий ионизирующего излучения, что не давало возможности установить в полной мере закономерности в реагировании организма на лучевое воздействие и не позволяло выяснить важную биологическую закономерность — возможность действия ионизирующего излучения в качестве раздражителя нервной системы.

Первые исследования по изучению реакции нервной системы "под лучом" были проведены в СССР в конце 50-х годов (Ю.Г. Григорьев 1958). Показано, что во время  $\gamma$ -облучения височной области головного мозга человека или области живота (терапевтические облучения мощностью дозы 0,076 Гр/мин) уже в первые секунды лучевого воздействия можно зарегистрировать изменения в электроэнцефалограмме.

Далее, для доказательства положения о возможности реакции нервной системы на ионизирующее излучение как на общий неадекватный раздражитель по предложению М.Н. Ливанова была проведена специальная серия экспериментов [94]. Авторы поставили перед собой задачу получить количественную характеристику реакции ЦНС в зависимости от интенсивности облучения и построить кривую силы—длительности. Совпадение экспериментальной кривой, полученной при облучении организма ионизирующим излучением, с аналогичной кривой силы—длительности для электрического тока указывало бы на наличие реакции раздражения.

Известно, что сила тока и время его действия являются двумя параметрами, по которым определяется возбудимость ткани. Хоорвег, Вейс и Лапик установили зависимость между пороговым напряжением раздражающего тока и временем его действия. Эта зависимость математически была представлена в виде так называемой кривой силы—длительности, которая выражалась в том, что каждому напряжению ток соответствует минимальная длительность его воздействия на ткань, не обходимая для того, чтобы ток данного напряжения мог вызвать возбуждение.

В радиобиологических опытах учитывались первоначальные реакции нервной системы (изменения биоэлектрической активности мозга), в ходе  $\gamma$ -облучения животных с различной мощностью дозы: 0,075; 0,05; 0,25; 0,01; 0,0035; 0,0013 и 0,00013 Гр/с. Опыты были проведены на кроликах. Всех животных облучали в течение 5 мин с одновременно:

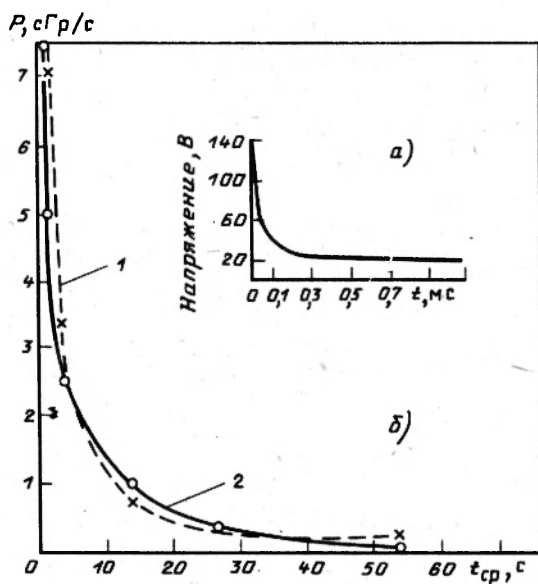


Рис. 2.1. Время возникновения реакций центральной нервной системы у кроликов при семи различных мощностях дозы:

а – кривая Хорвега–Вейсса–Лапика, показывающая зависимость между пороговым напряжением раздражающего тока и временем его воздействия на возбудимую ткань; б – кривые чувствительности центральной нервной системы к ионизирующему излучению; 1 – экспериментальная кривая; 2 – расчетная кривая, построенная по формуле гиперболы

регистрацией биотоков мозга. Источники подавали из места хранения в рабочее положение специально разработанным механическим способом. Возможное при этом влияние шумового эффекта, сопровождающее передвижение источника, было устранено полностью выключением слуха оперативным способом у 95% животных. При этом первоначальные реакции ЦНС на облучение были одинаковы как у оперированных животных, так и у неоперированных. Кроме того, была проведена полная разрядка источников и вместо препаратов  $^{60}\text{Co}$  были заложены нерадиационные металлические болванки той же массы и размера. В этих условиях контрольного опыта, т. е. при соблюдении абсолютно тех же условий подачи "заряда" в рабочее положение, но без радиоактивного излучателя, изменений в биоэлектрической активности мозга не наблюдалось. Данные по срокам возникновения реакций после математической обработки были приведены в виде кривой сила–длительность (рис. 2.1). Полученная кривая сила–длительность по отношению к действию ионизирующего излучения по своему характеру была гиперболой. Расчетная кривая, построенная по формуле гиперболы, была

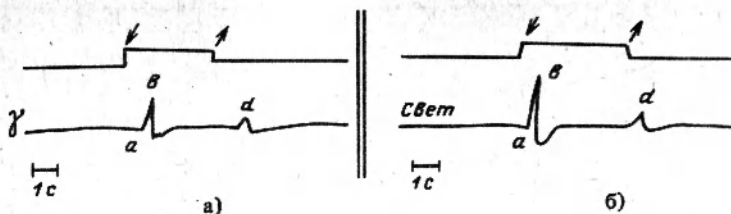


Рис. 2.2. Электрическая реакция адаптированной к темноте сетчатки (электроретинограмма) на облучение (а) и световую стимуляцию (б). Начало и конец действия ионизирующего излучения и световой стимуляции отмечены стрелками. Отдельные элементы электроретинограммы обозначены буквами *a*, *b* и *d*

близкой к экспериментальной. На основании этого авторы сформулировали положение, что характер чувствительности нервной системы к излучению имеет такую же закономерность, как и к действию электрического тока.

Получена также физиологическая реакция сетчатки глаза лягушки на воздействие  $\gamma$ -излучения (А.Б. Цыпин, Р.И. Погосян, Н.М. Трунова, 1961). Эта реакция выражалась в возникновении электроретинограммы (ЭРГ) в ответ на включение источника  $\gamma$ -излучения и имела те же характерные элементы, что и ЭРГ, возникающая при световой стимуляции глаза (рис. 2.2). При этом наиболее активно сетчатка реагировала на воздействие излучения при мощности дозы 0,00001 Гр/с. Позднее, в 1980 г., в экспериментах с культурой клеток сетчатой оболочки глаз крыс, подвергавшихся рентгеновской адаптации, была получена ретинограмма после воздействия рентгеновского излучения (D. Michel e. a., 1980). Авторы установили, что ЭРГ после облучения рентгеновским излуче-

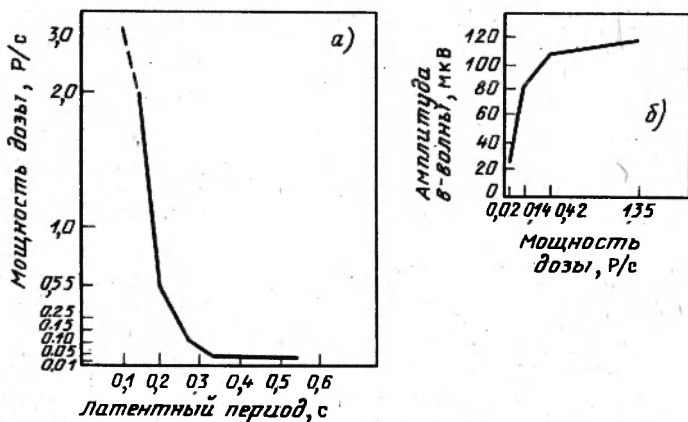


Рис. 2.3. Кривые силы-длительности при облучении ионизирующим излучением сетчатки. Критерии оценки по латентному периоду (а) и по амплитуде (б)

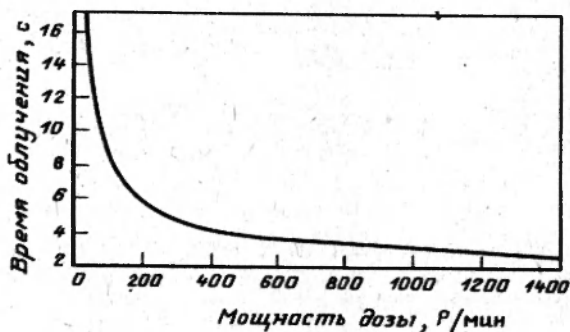


Рис. 2.4. Соотношение между временем облучения до появления рефлекторной реакции у морского ежа и мощностью дозы (по Хугу)

нием была идентична ЭРГ после воздействия светом. Было показано, что амплитуда ЭРГ пропорциональна логарифму дозы облучения сетчатки.

Взяв за критерий двигательный рефлекс щупалец улиток как показатель ответных реакций на облучение и изменяя мощность дозы от единиц до 1200 сГр/мин, Хуг [110] получил классическую кривую сила—длительность.

В работе А.Б. Цыпина показано, что по мере нарастания интенсивности излучения, наряду с увеличением потенциала ЭРГ, происходило уменьшение и латентного периода. Графическое изображение этой зависимости, т. е. кривая силы—длительности для сетчатки в случае действия на нее ионизирующего излучения, имела такую же закономерность, которая была ранее получена А.Б. Цыпиным и Ю.Г. Григорьевым по реакциям коры головного мозга на облучение (рис. 2.3). Аналогичная закономерность между мощностью дозы и рефлекторной реакцией морского ежа получена Хугом (рис. 2.4).

Сопоставление этих экспериментальных кривых с кривой силы—длительности Хоорвега, Вейсса и Лапика, которая устанавливает зависимость времени возникновения реакций возбудимых тканей от интенсивности электрического раздражителя, а также с кривыми Альтенбургера, Макарова и Блэра, полученными при действии на нервную систему адекватных раздражителей (света на глаз, тактильного раздражителя), выявляет их большое сходство и тем самым доказывает возможность реакции организма на ионизирующее излучение как на слабый общий неадекватный раздражитель.

О том, что выявленные реакции ЦНС выражают проявление действия ионизирующего излучения в качестве раздражителя, свидетельствует и факт сопровождения их ориентировочной реакцией, проявляющейся в переходящем изменении ритма дыхания, возникающем вскоре после начала облучения (рис. 2.5). Частое повторное воздействие

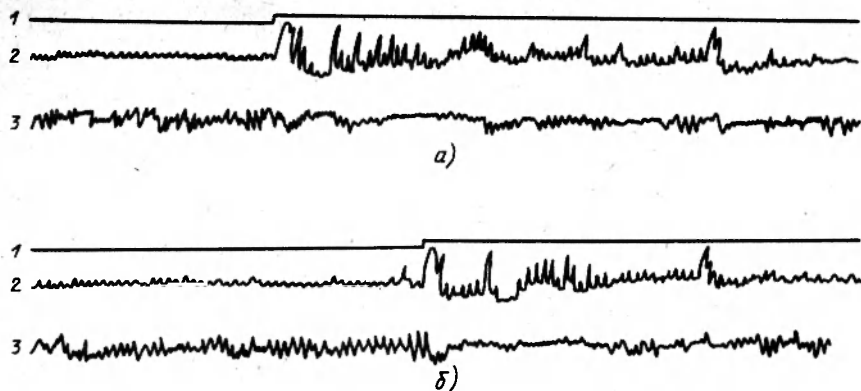


Рис. 2.5. Ориентировочная дыхательная реакция на освещение (а) и на облучение (б):

1 - отметка облучения; 2 - пневмограмма; 3 - электроэнцефалограмма

радиации приводит к угасанию ориентировочного рефлекса, его дыхательного компонента (А.Б. Цыпин, 1964).

При действии на организм раздражителей характерно наличие эффектов включения и выключения (on и off-эффекты). Как показали исследования Ю.Г. Григорьева, ранние изменения ЭЭГ, вызванные включением и выключением известных раздражителей (звук, свет и др.) и ионизирующего излучения, весьма сходны. В момент включения ионизирующего излучения происходит временная десинхронизация корковой электрической активности (рис. 2.6). В дальнейшем при большой длительности раздражений происходит восстановление исходной картины ЭЭГ. Прекращение облучения вновь приводит к кратковременному изменению ЭЭГ, к реакции десинхронизации.

Известно, что некоторые элементарные физические процессы в рецепторе позволяют обнаружить зависимость их интенсивности от силы раздражителя подобно той, которая предусматривается уравнением Вебера-Фехнера, П.А. Лазарева. Так, частота электрических импульсов, возникающих в рецепторе при его возбуждении, обнаруживает логарифмичес-

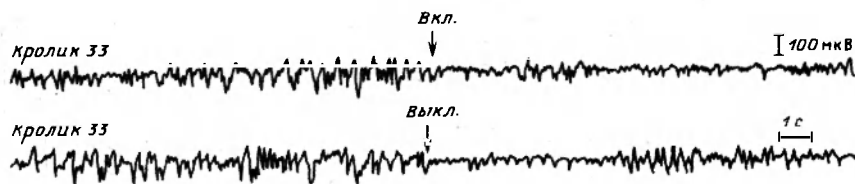


Рис. 2.6. Изменение биоэлектрической активности мозга кролика в момент начала (Вкл.) и окончания (Выкл.) общего облучения при мощности дозы 7,8 Р/мин

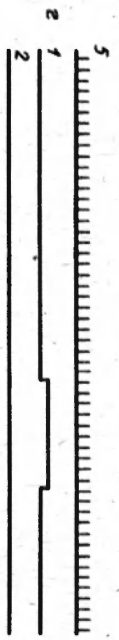
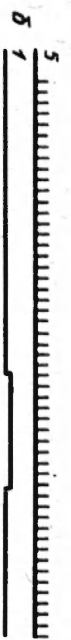


Рис. 2.7. Изменение биоэлектрической активности мозга кролика при дополнительном облучении с мощностью дозы 3 Гр/мин

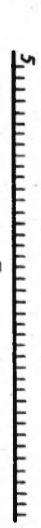
кую зависимость от интенсивности раздражителя. Вебер показал, что интенсивность ощущения изменяется в зависимости от величины раздражителя. В исследованиях, выполненных в лаборатории М.Н. Ливанова, получила развитие эта ранее установленная физиологическая закономерность, но уже применительно к ионизирующему излучению. Кроликов подвергали общему  $\gamma$ -облучению с мощностью дозы 1,53 Гр/мин. В течение всего времени облучения велась непрерывная запись биоэлектрической активности мозга. После 7 мин лучевого воздействия одновременно увеличивали мощность дозы до 4,59 Гр/мин, т. е. на 3,06 Гр/мин. У животных возникали отчетливые изменения биопотенциалов коры головного мозга в момент начала дополнительного лучевого воздействия (рис. 2.7).

Факт сопровождения реакций ЦНС ориентировочной реакцией, проявляющейся в преходящем изменении ритма дыхания, возникающем вскоре после начала облучения животных ионизирующим излучением, также может дополнять наши сведения о действии ионизирующего излучения на организм как раздражителя.

Для решения вопроса о возможности действия ионизирующего излучения в качестве раздражителя А.Б. Цыпиным проведены опыты по выработке условного рефлекса на воздействие  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  у кроликов и рыб. В качестве условного раздражителя использовали тотальное  $\gamma$ -облучение с мощностью дозы 0,005–0,001 Гр/с в течение 5–10 с для рыб и 3–4 с — для кроликов. Безусловным раздражителем являлось электрокожное раздражение. Отставание безусловного раздражителя от начала действия условного, т. е. облучения, равнялось 7 с у рыб и 3 с у кроликов. Подкрепление давалось в том случае, если не было реакции на облучение или она была незначительной (по методике В.П. Петропавловского). Облучение рыб и кроликов до выработки условного рефлекса не вызывало их двигательной реакции. После 4–13 сочетаний облучения с электрическим раздражителем рыбы начинали отвечать двигательной реакцией на облучение (рис. 2.8). У кроликов условные рефлексы появлялись через 15–50 сочетаний, т. е. примерно так же, как на адекватный раздражитель. Прочность (процентное отношение числа условных реакций к числу применений условных раздражителей в пределах первых 100 сочетаний) варьировала у рыб от 31 до 51%, у кро-



A



B



ликов — от 26 до 48%. А.Б. Цыпин (1964) в специально проведенных опытах показал, что высшие вегетативные центры, расположенные в промежуточном мозгу, играют важную роль в реализации действия ионизирующего излучения как раздражителя.

К.Ш. Надарейшвили провел эксперименты, в которых регистрировали дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы у кроликов в ответ на электрокожное раздражение. В качестве условного раздражителя использовали 7–12-секундное тотальное рентгеновское облучение с мощностью дозы 0,002–0,006 Гр/с. Условная реакция проявилась в трех из пяти случаев.

В опытах с изучением реакций ЦНС при локальных облучениях головы и живота А.Б. Цыпиным выявлены преходящие изменения ЭЭГ (явления десинхронизации). Сравнение пороговых интенсивностей излучения, вызывающих реакции ЦНС при тотальном воздействии радиации и при локальных облучениях животных, выявило их близость, что указывает на большую роль отраженного действия излучения на ЦНС. М.Н. Ливановым [56] была создана теория отраженного действия ионизирующего излучения на ЦНС. По предложению М.Н. Ливанова была изучена афферентная сигнализация, регистрируемая с различных нервных стволов или их периферических концов, непосредственно во время тотального облучения экспериментальных животных (А.Б. Цыпин, 1963, 1964). На половозрелых кроликах в остром опыте изучали электрическую активность депрессорного, блуждающего и симпатического, чревного, обонятельного нервов и кишечной веточки п. Splanchnici непосредственно в течение 5 мин  $\gamma$ -облучения (мощность дозы 0,5–1,0 сГр/с). Показано, что импульсация в этих нервах уже в ходе облучения усиливается (рис. 2.9). У некоторых животных импульсация приобрела сплошной характер, т. е. если в норме разряды токов действия в нерве следовали группами, то во время облучения импульсы регистрировались и между групповыми разрядами. В одной части экспериментов (около 2/3 опытов) усиленная импульсация после прекращения облучения приходила к исходному уровню.

Высказано положение, что ионизирующее излучение может привести к повышению возбудимости самих рецепторов к адекватному раздражителю (А.Б. Цыпин, 1964). В результате такого действия на рецепторы адекватные раздражители, бывшие до облучения подпороговыми, после

Рис. 2.8. Оборонительная условнорефлекторная двигательная реакция рыбы (А) и кролика (Б) на действие ионизирующего излучения:

а — до; б — в начале; в — после выработки условного рефлекса; г — между источником и рыбой поставлена свинцовая защита толщиной 20 см (условнорефлекторная реакция на облучение в данном случае отсутствует); 1 — отметка облучения; 2 — отметка электрокожного раздражения; 3 — двигательная реакция рыбы (для кролика — движения лапы); 4 — электроэнцефалограмма; 5 — отметка времени (1 с)

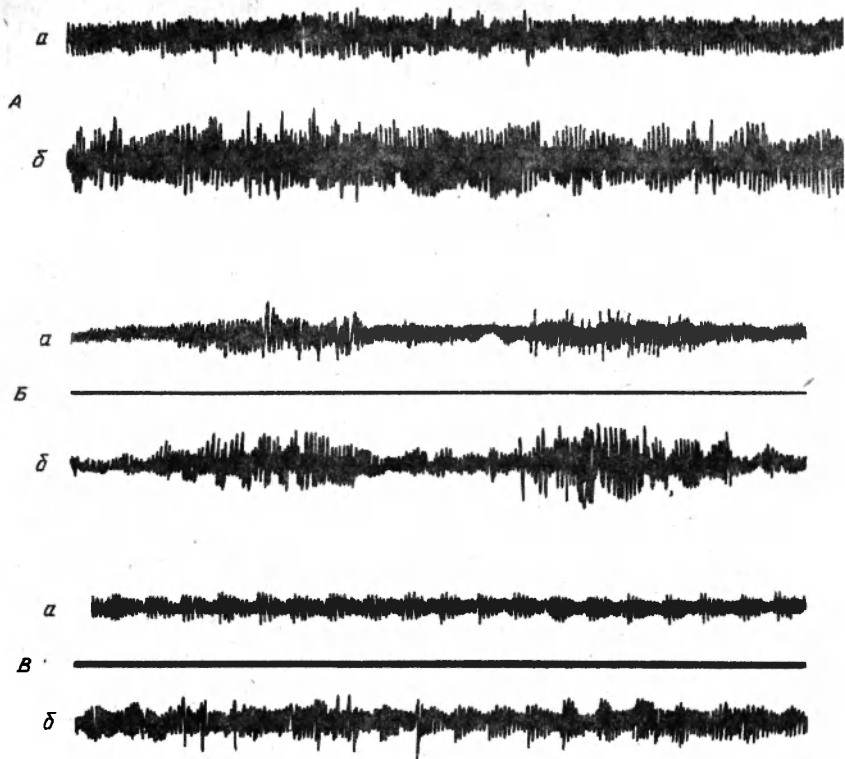


Рис. 2.9. Изменение импульсации в блуждающем (А), симпатическом (Б) и депрессорном (В) нервах кролика под влиянием тотального  $\gamma$ -облучения:

*a* — до и *б* — во время облучения

облучения могут стать надпороговыми и вызвать ответную реакцию анализатора.

Немалая роль в механизме действия излучения как раздражителя принадлежит способности ионизирующего излучения вызвать деполаризационные явления в возбудимых образованиях (А. В. Лебединский, З. Н. Нахильнищкая, 1960; В. А. Мужеев, 1956; Липец, 1955).

В последние годы нейробиологи используют в исследованиях новый методический прием, весьма перспективный и для радиобиологии — перевиваемые срезы различных отделов нервной системы. Используя этот методический прием, удалось установить факты непосредственного действия малых доз ионизирующего излучения на эндогенную активность нейронов (А. О. Дудкин, С. И. Пеймер, А. Г. Свердлов и др. 1985). А. Г. Свердлов [81] считает, что сочетание классических и новейших методов исследования самих нейронов и их ансамблей — залог ус

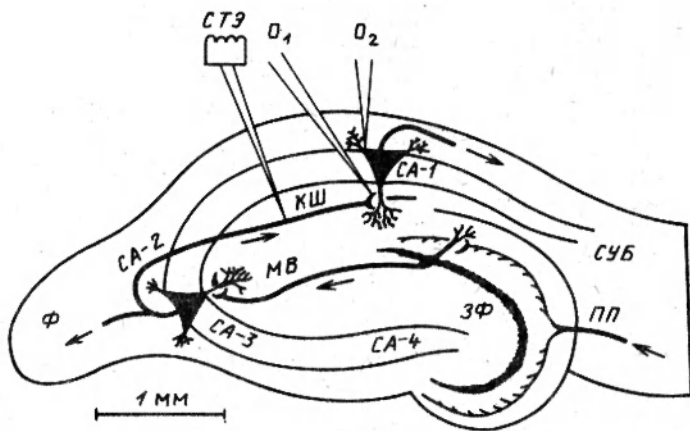


Рис. 2.10. Схема среза гиппокампа крысы:

отделы гиппокампа: CA-1, CA-2 – верхний гиппокамп; CA-3, CA-4 – нижний гиппокамп; Ф – фимбрия; СУБ – субикулум; ЗФ – зубчатая фасция; КШ – коллатерали Шаффера; МВ – мшистые волокна; ПП – перфорирующий путь; O<sub>1</sub> и O<sub>2</sub> – микроэлектроды, подведенные соответственно к телам и начальной зоне дендритов; СТЭ – стимулирующий электрод

пеха в исследованиях радиорезистентности и радиопоражаемости центральной нервной системы.

В опытах авторы использовали гиппокамп самцов крыс линии Вистар массой 150–275 г. Срезы толщиной 0,25–0,35 мм инкубировали. Поперечные срезы гиппокампа при надлежащих условиях инкубации в течение многих часов проявляют практически такую же спонтанную и вызванную стимуляцией активность, как и в организме животных. Существенно, что в таких срезах сохраняется интактная структура нейронов и синаптических связей, которая легко определяется микроскопически. Внеклеточные отведения проводили стеклянными микроэлектродами с сопротивлением 2–15 мОм, заполненными 2,5 М раствором NaCl. Биполярные платиновые электроды диаметром 0,1 мм в стеклянной изоляции использовали для стимуляции коллатералей Шаффера прямоугольными импульсами тока длительностью 1 мс. Схема расположения электродов приведена на рис. 2.10. Облучение проводили на рентгеновском аппарате (напряжение 50 кВ, сила тока 8 мА, без фильтров). При фокусном расстоянии 12 см и 5-секундной экспозиции доза составляла 0,006–0,008 Гр. В контрольных экспериментах экранировали источник облучения свинцом (“ложное облучение”). Всего в работе зарегистрировано 80 нейронов, функционировавших в 60 срезах гиппокампа 45 крыс.



Рис. 2.11. Реакция различных нейронов зоны *CA-1* на облучение:

1 – пачечные нейроны с исходной частотой 1,0–5,24 Гц ( $n = 16$ ); 2 – пачечные нейроны с исходной частотой 1,3–3,8 Гц ( $n = 9$ ); 3 – нейроны с исходной частотой 3,9–18,9 Гц ( $n = 10$ ). За 100% принята средняя частота импульсов за 105 с до облучения. Момент облучения соответствует нулевой отметке на оси абсцисс. Все значения ординат между крестиками статически значимо отличаются от контроля ("ложное" облучение): \* –  $p < 0,01$

Во время облучения авторам не удалось выявить изменений спонтанных и вызванных стимуляцией так называемых популяционных возбуждающих постсинаптических потенциалов и спайков. Вместе с тем отчетливо изменялась частота спонтанной импульсной активности. В исходном состоянии нейроны разряжались со средней частотой ( $3,78 \pm 0,69$ ) имп/с ( $n = 52$ ). Облучение в течение 5 с приводило в среднем в течение первых 3 мин к учащению импульсации на ( $13 \pm 4$ )% при  $n = 22$ ,  $p < 0,01$  (рис. 2.11). "Ложные" облучения не изменяли частоту разрядов этих же нейронов. Обращала на себя внимание более выраженная и инертная реакция на облучения пачечных низкочастотных нейронов. Те клетки, которые реагировали интенсивным учащением разрядов, в исходном состоянии были низкочастотными ( $2,3 \pm 0,48$  имп/с). Нейроны, ускорившие импульсацию менее чем на 5%, до облучения разряжались с большей частотой ( $4,3 \pm 0,14$ ). Различия между двумя группами были статистически значимы ( $p < 0,01$ ). В диапазоне частот 1–5 имп/с была выявлена отрицательная линейная корреляция между исходной скоростью следования разрядов и степенью их учащения после облучения в дозе 0,006–0,008 Гр ( $r = 0,745$ ,  $p < 0,0005$ ).

Таким образом, как показано в данной работе, нейроны гиппокампа реагируют на облучение непосредственно, причем эффективным было облучение в тех дозах, которые в организме человека и животных оказывают активизирующее действие на биоэлектрическую активность мозга. Существенно, что характер реакций нервных клеток соответст-

вует той активации гиппокампа, которая описана при ориентировочном поведении. Совокупность приведенных данных позволяет связать активирующее влияние облучения в малых дозах с влиянием на эндогенную ритмику нейронов ЦНС и как следствие выявить раздражающее действие ионизирующего излучения. Динамика реакций нейронов гиппокампа косвенно позволяет представить два независимых биохимических процесса, которые с разными скоростями разыгрываются при облучении. На основании данных литературы можно предположить участие в этих процессах радиочувствительных мембраносвязанных ферментных систем, в частности циклических нуклеотидов, которые играют важную роль в работе механизма эндогенной генерации нервных импульсов.

В последующей своей работе авторы, обобщая полученные данные, делают вывод, что "описанные лучевые реакции обладают характерными признаками функциональных ответов на раздражители, что позволяет их рассматривать с общефизиологических позиций" [68]. При этом авторы считают, что исходно высокочастотные нейроны (более четырех импульсов в 1 с) и предположительно содержащие большие количества цАМФ, более радиорезистентны. Используя полученные результаты по пролонгированным и импульсным облучениям срезов гиппокампа, эти же авторы попытались определить так называемую эффективную продолжительность облучения (время  $T$ ) для получения заданного эффекта. Были выявлены закономерности, идентичные тем, которые описаны Хорвегом и Лапиком при действии электрического тока на нервные образования. Авторы получили "количественные аналоги с раздражающим характером лучевого воздействия и качественное сходство феноменологии эффектов радиации и стимулирующего действия электрического тока".

А. В. Мпхветадзе (1972) в исследованиях эффекта передачи возбуждения в верхнем шейном симпатическом и нижнебрыжеечном ганглиях "под лучом" показал, что их биоэлектрическая активность изменяется как результат прямого действия ионизирующего излучения.

Материалы, полученные при облучении спящих животных, также могут служить подтверждением того, что ионизирующее излучение может выступать в роли раздражителя (Д. Кимельдорф, Э. Хант, 1969). Первые опыты были поставлены на крысах. Показателем выявления животными радиационного раздражителя служила поведенческая реакция пробуждения от сна. При облучении с мощностью дозы 0,0025 и 0,019 Гр/с значительное число животных пробуждалось в пределах первых 12 с. При продолжении облучения с более высокой мощностью дозы в следующие 36 с пробуждалось еще большее число животных. Дальнейшие исследования реакции пробуждения были проведены с использованием односекундной "вспышки" излучения в широком диапазоне доз. Реакция в течение первых 12 с была зарегистрирована при минимальной мощности дозы 0,0005 Гр/с. Дальнейшее повышение мощности дозы до 0,002; 0,004; 0,008 и 0,032 Гр/с приводило к соответствующему

увеличению числа животных с реакцией пробуждения, и удлинялось время этой реакции.

Отмеченные в некоторых работах ассоциативные и поведенческие реакции высших и низших животных на облучение также являются косвенным доказательством возможности действия излучения как раздражителя. В опытах на крысах, мышах и кошках было показано отчетливое подавление феномена предпочтения к одной пище по отношению к другой после облучения в относительно небольших дозах (0,1–1,18 Гр). Так, в одном из экспериментов оценивали у крыс предпочтение при питье к сахариновому раствору (СР) по сравнению с водой (Д. Кимельдорф, Э. Хант, 1969). В последующем животных подвергали общему облучению до суммарных доз 0,3 и 0,57 Гр. Одним животным во время лучевого воздействия давали СР, а другим — воду. Облучение в дозе 0,3 Гр ликвидировало ранее отмечаемое предпочтение СР, а облучение в дозе 0,57 Гр вызывало заметное отвращение к этому раствору. Аналогичные данные получены в опытах на кошках, мышах и крысах.

Представляют интерес работы, в которых условным раздражителем являлась только обстановка облучения, т. е. помещение, в котором облучали животных. При этом обеспечивали условия свободного выбора места пребывания животных. При сравнении данных опытной группы животных с контрольными была выявлена совершенно определенная закономерность в проявлении так называемого оборонительного рефлекса — животные избегали помещение, в котором осуществлялось облучение. Однако реакция избегания облучаемой зоны не была получена у мышей при мощности дозы 0,1 Гр/мин (Эндрюс, 1963).

Для изучения особенностей поведения животных в поле излучения В.Г. Хрущевым, Н.Г. Даренской и др. [92] были разработаны новые методики и созданы восемь специальных установок, позволивших оценить особенности поведения различных экспериментальных животных в полях радиации в условиях их постоянного содержания при действии излучения в небольших дозах.

Методики были основаны на предоставлении животным свободного выбора приема воды и пищи в условиях общего и локального облучения или в защищенной зоне. Для этой цели была разработана установка, представляющая камеру из органического стекла, разделенную на два отделения (рис. 2.12). Отделения сообщались между собой проходом, который при необходимости можно было перекрыть. В одном отделении животных содержали, и они питались, в другом находились две симметрично расположенные поилки, окруженные свинцовой защитой. Освещенность поилок и подходы к ним были совершенно одинаковыми. Доступ к воде в поилках был ограничен небольшим отверстием, закрытым легкой пластинкой из фосфористой бронзы. При нажатии на пластинку (головой животного) замыкались контакты, включающие прибор регистрации продолжительности пребывания животного у поилки. В качестве источника  $\gamma$ -излучения использовали препарат радиоактивного кобальта.

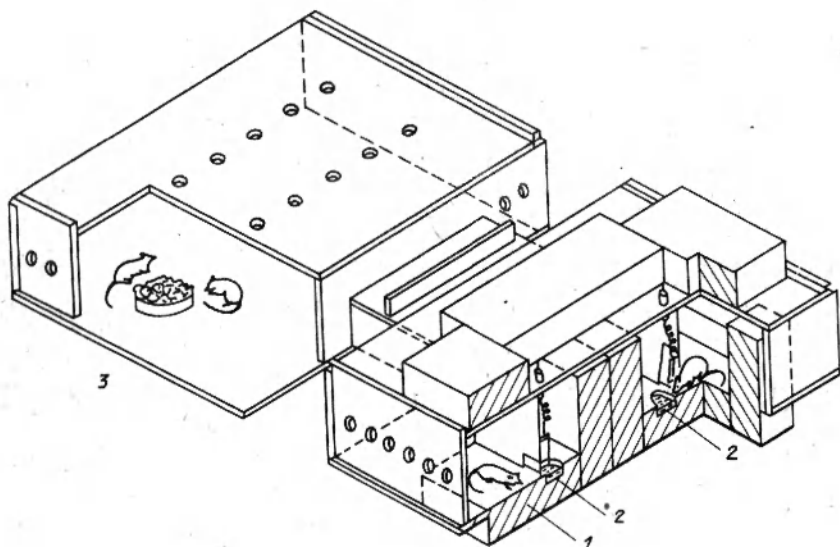


Рис. 2.12. Общий вид установки для изучения поведения мышей в поле излучений:  
 1 – излучатель; 2 – вода; 3 – сухой корм

Основное время животные проводили в первом отделении, в котором были созданы нормальные условия для их постоянного пребывания. Доступ к поилкам открывался либо на 6, либо на 23 ч в сутки. Во втором отделении животные обычно находились незначительное время, необходимое лишь для питья. К условиям эксперимента животные привыкали в течение 2–3 нед. В первые 2–3 сут потребление воды из поилок было незначительным, а затем оно возрастало, и в дальнейшем до включения источника животные в равной степени пользовались обеими поилками с небольшими колебаниями от суток к суткам.

Опыты были поставлены на белых мышках, крысах, морских свинках, собаках и обезьянах [75] (Н. Г. Даренская, Г. М. Правдина, 1968). Первая серия экспериментов была проведена на белых мышках. Проводили тотальное облучение животных и облучение преимущественно головы и живота. При тотальном облучении источник располагали в зоне одной из поилок, и во время потребления воды из данной поилки мышь подвергали лучевому воздействию с мощностью дозы  $0,0023 \text{ сГр/с}$ . В течение всего эксперимента местоположение источника меняли 5 раз – устанавливали над левой или правой поилками. При преимущественном воздействии на область головы или живота источник помещали в одном из закрытых каналов, расположенных также около поилок. Во всех сериях опытов при включении источников в одну из поилок в течение первых 2–3 сут происходило снижение потребления воды, т. е. начинали выяв-

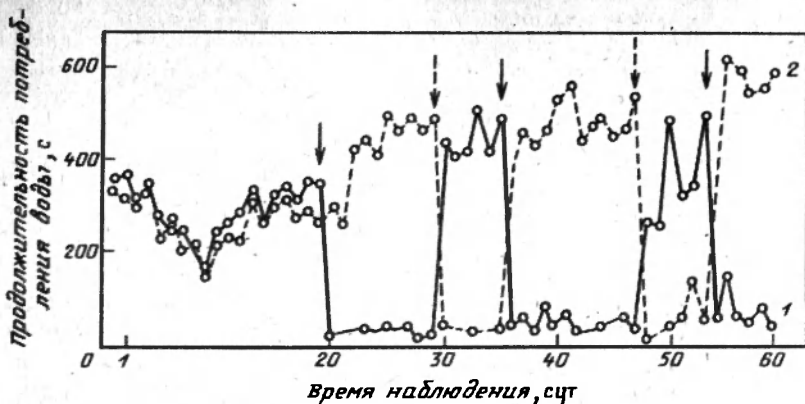


Рис. 2.13. Потребление воды из поилок при тотальном облучении мышей; стрелки указывают момент включения источников излучения в поилки:

1 — счетчик левой поилки; 2 — счетчик правой поилки (местоположение источника  $\gamma$ -излучения менялось между правой и левой поилками)

ляться различия в потреблении воды из поилок (рис. 2.13). Наиболее резко это было выражено в эксперименте с преимущественным облучением головы. В дальнейшем наблюдалось резкое снижение потребления воды из поилки с источником, с одновременным увеличением потребления воды из поилки без источника. Важно отметить, что переключение источника в другую поилку тотчас же приводило к противоположному результату. Повторные переключения источника вновь изменяли соотношение в потреблении воды из поилок. Анализ полученных результатов экспериментов с мышами показал, что резкое снижение потребления воды из поилки с источником наблюдалось как при общем облучении, так и при преимущественном облучении головы и живота. Наиболее четкие результаты получены при общем облучении. Было установлено, что ориентировка животных в отношении местоположения источника наступала практически сразу же после его включения. Это свидетельствует о том, что животные реагируют на очень малые дозы излучения, соответствующие поведенческой реакции.

Эксперименты с визуальным наблюдением за мышами в условиях их индивидуального содержания в установке позволили получить представление о характере поведения животного, впервые попавшего в радиационное поле. Путем почасовой регистрации времени пребывания животных в различных участках установки, в том числе и времени, затрачиваемого каждой мышью на ориентировочные побежки, т. е. побежки без питья, к той и другой поилке, было выявлено, что потребление жидкости из облучаемой поилки сокращается в первые же минуты после представления животным выбора поилки. Однако количество побе-



жек в сторону облучаемой поилки в первое время после включения источника излучения увеличивается. Характерно, что животные, подбегая к облучаемой поилке, долго и тщательно обнюхивают ее, суетятся, беспокоятся, однако воду из этой поилки не пьют и для питья перебегают к поилке без источника. Все это может свидетельствовать о том, что появление в привычной окружающей обстановке нового фактора ( $\gamma$ -излучения) настораживает и беспокоит животных, и что у них возникает ориентировочный рефлекс или так называемое поведение любопытства.

В опыте на морских свинках после включения источников также отмечалось снижение потребления воды из обеих поилок, а затем на фоне увеличения потребления воды стало четко выявляться различие в потреблении воды из поилки с источником и без него. Потребление воды из поилки без источников в 3–10 раз превышало количество выпиваемой воды из поилки с источником. Интересно, что через 27 сут источник был выключен, а эффект избегания этой поилки сохранялся в течение 20 сут, после чего произошло выравнивание потребления воды из обеих поилок. Затем в зону одной из поилок был включен один источник, который создавал непосредственно около поилки мощность дозы порядка 0,0011 сГр/с. В течение первых суток вновь наблюдалось общее снижение потребления воды из обеих поилок. В дальнейшем потребление воды из поилки без источника в 2–7 раз превышало потребление воды из поилки с источником. Аналогичные результаты получены на крысах и собаках.

При использовании той же методики Г.М. Правдиной было проведено исследование на обезьяне. Обезьяну содержали в специальной клетке удлиненной формы, в одном конце которой помещали две симметрично расположенные поилки. В противоположном конце клетки находилась пища. Поилки также были окружены свинцовой защитой, в верхнюю часть которой, в каналы, вставляли препарат  $^{60}\text{Co}$ . При потреблении жидкости из поилки на поверхности затылочной части головы обезьяны создавалась мощность дозы 0,008–0,009 сГр/с. Сравнилось количество выпитой жидкости из обеих поилок. Во время эксперимента местоположение источника меняли 3 раза. Доступ к поилкам предоставлялся на 6 ч. Так же как и в ранее приведенных экспериментах на мышках и морских свинках, обезьяна реагировала на включение источника снижением потребления жидкости из этой поилки. После выключения источника потребление воды из обеих поилок сразу же выравнивалось.

Таким образом, исследования Г.М. Правдиной показали, что все использованные в эксперименте виды животных, стоящих на разных ступенях филогенетического развития, обнаруживают способность очень четко определять местоположение источника излучения и избегать зону его действия.

Сопоставляя данные этих экспериментов с результатами других исследователей, наблюдавших различные условно-рефлекторные реакции

у позвоночных животных: черепах (Кребс, 1961), кошек (Кимельдорф и др., 1960), грызунов (А.Б. Цыпин, 1964; Гарсия и др., 1957; Оверолл и др., 1960; Эндрус и Камерон, 1960; Купер и Кимельдорф, 1964), голубей (Смит и др., 1964), можно прийти к заключению, что реакция избегания присуща различным видам животных организмов, т. е. является проявлением общебиологической закономерности.

В экспериментах Г.М. Правдиной была использована различная мощность дозы, что позволило автору определить пороговые дозы по критерию поведенческой реакции избегания (табл. 2.1).

Сопоставление радиочувствительности животных по пороговым мощностям доз, вызывающим "реакцию избегания", с их радиопоражаемостью по интегральному показателю (значению  $LD_{50}$ ) показывает, что расположение животных (грызунов) совпадает в обоих случаях.

Была предпринята попытка определить индивидуальные различия животных в реакции избегания полей радиации [75]. Опыты с индивидуальным содержанием в установке мышей и морских свинок показали, что у одних животных наблюдается отчетливая реакция на включение источника, у других реакция выражена нечетко. В опытах на 27 произвольно отобранных морских свинок показателем радиочувствительности служила суммарная доза, полученная каждым животным в течение 40 сут, которую определяли с помощью термолюминесцентных стекол. Эти дозы значительно различались (в 2–16 раз) и составляли 8,4–130 Р у разных индивидуумов. Сделано предположение, что животные, получившие большие суммарные дозы, обладают более низкой радиочувствительностью, а получившие меньшие дозы — более высокой радиочувствительностью и потому избегают зону излучения в большей степени. Это было подтверждено в последующих опытах с распределением животных по группам, согласно полученным ими суммарным дозам. В группу с предполагаемой высокой радиочувствительностью были включены девять животных, получивших суммарные дозы от 8,4 до 22,3 Р; в группу со средней радиочувствительностью — 11 животных (суммарные дозы от 27 до 58 Р) и в группу с низкой радиочувствительностью —

Таблица 2.1. Мощность дозы излучения, мР/с, исследованная в опытах на разных видах живых организмов

Животные	Тотальное облучение		Локальное облучение, мощность дозы
	Мощность дозы	Пороговая мощность дозы	
Крыса	12,0–13,6	13,2	—
Мышь	1,3–3,4	2,0	350–450
Морская свинка	0,1–13,6	1,1	—
Собака	—	—	5
Обезьяна	—	—	8–9

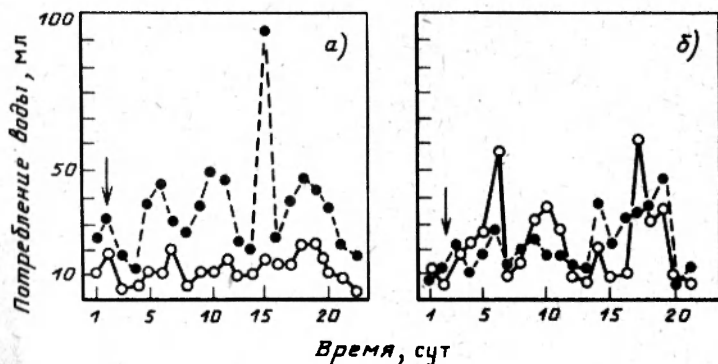


Рис. 2.14. Избегание потребления воды из облучаемой поилки морскими свинками : высокой (а) и низкой (б) радиочувствительностью; стрелка – момент включения источника в зону правой поилки

семь морских свинок (суммарные дозы от 67 до 130 Р). Группы животных, объединенных по радиочувствительности, были вновь помещены в установку (на 21-е сутки) для продолжения наблюдений. Реакция избегания наиболее четко была выражена в группе животных с высокой радиочувствительностью и наименее четко – в группе с низкой радиочувствительностью (рис. 2.14). В группе с высокой радиочувствительностью суммарные дозы были наименьшими (в среднем 3,9 Р), а в группе с низкой радиочувствительностью – наибольшими (в среднем 21,9 Р).

Таким образом, при первом знакомстве животных с лучевым агентом у них возникает ориентировочная реакция или обстановочный исследовательский рефлекс "что такое?" по И.П. Павлову. Проведенные исследования дали основание автору полагать, что источник радиации в этих экспериментах выступал в роли безусловного раздражителя, а реакция избегания животными радиационных полей, проявляющаяся в сокращении потребления воды или пищи в облучаемой зоне, являлась оборонительной реакцией на безусловный лучевой раздражитель. Условным раздражителем служила окружающая обстановка и все условия проведения экспериментов. Иначе говоря, лучевой раздражитель в этих опытах являлся безусловным раздражителем в условно-оборонительном рефлексе на всю обстановку.

Была проведена серия исследований по оценке эффекта избегания поля радиации на так называемых модельных системах с низшими позвоночными и беспозвоночными животными.

Весьма интересные результаты по изучению поведенческой реакции плодовой мушки *Drosophila Melanogaster* получены при ее нахождении "под лучом" [93]. В опытах на дрозофилах применяли методику учета количества яиц, откладываемых самками в зоне облучения и вне ее. Для этого использовали станок-пластинку с семью одинаковыми от-

верстями (размеры 10×50 мм), куда заливали корм, на который самки насекомых откладывали яйца. Под один или несколько участков с кормом подкладывали β-излучающие препараты  $^{32}\text{P}$  (активность аппликатора варьировала от 0,2 мкКи/см<sup>2</sup> до 2 мкКи/см<sup>2</sup>). На участках корма, находящихся в зоне облучения, количество отложенных яиц было существенно меньшим по сравнению с контрольным участком. Авторы провели серию экспериментов с изменением местоположения источников излучения и их различной комбинацией. В этих условиях самки также избегали откладывать яйца в зоне лучевого воздействия. Пороговая мощность дозы излучения, вызывающая описанный эффект, не превышала 0,02 сГр/с. Проведены исследования эндогенной фотоактивности у светлячков *Luciola Mshgrelica* под влиянием импульсного рентгеновского излучения, которые показали влияние малых уровней радиации на нервные структуры мозга и поведенческую реакцию насекомых [68]. Самцы светлячков в полете вспыхивают с частотой от 0,7 до 1,3 Гц. Самки обычно сидят в травяной подстилке, на листе деревьев и в ожидании самцов вспыхивают сериями с несколькими частыми вспышками или более регулярно одиночными вспышками (0,5–1 Гц). При пролете самца они отвечают на его вспышки с латентным периодом 0,12–0,18 с. Самцы, в свою очередь, могут отвечать самкам; те и другие способны длительно отвечать на вспышки имитатора-светодиода при частоте стимулов около 1 Гц. Различные виды светлячков используют свою способность генерировать вспышки свечения для поиска партнеров по спариванию, для отпугивания врагов, в целях синхронизации призывной активности самцов, при конкуренции за партнера по спариванию. Еще Н. Винер указывал на ценность изучения вспышечной активности светлячков как модели механизмов мозга. В данном исследовании эта модель давала возможность безэлектронной регистрации эндогенной активности нейронов.

Предварительные исследования авторов показали, что вспышка свечения светлячка вызывается разрядом пейсмейкерного нейрона. Такие нейроны были выявлены в головном и верхнем грудном ганглиях насекомых. Эндогенная фотоактивность самок сохранялась после декапитации, но обезглавленные самцы испускали световые вспышки только в ответ на адекватную или электрическую стимуляцию. Электрораздражение переднего мозга могло ускорить или замедлить эндогенную вспышечную активность в зависимости от локализации и интенсивности, а также частоты стимуляции. Перерезка на уровне груди делала невозможной спонтанную фотоактивность, но вспышки возникали в ответ на раздражение нижележащих сегментарных отделов нервной системы, а также при обдувании светлячков, механическом раздражении.

Спонтанная фотоактивность с большим латентным периодом ускорялась после воздействия единичным импульсом рентгеновского излучения (ИРИ) ( $5 \cdot 10^{-3}$  сГр) и более демонстративно — при повторном облучении, особенно при исходно низкой частоте фотоактивности. В

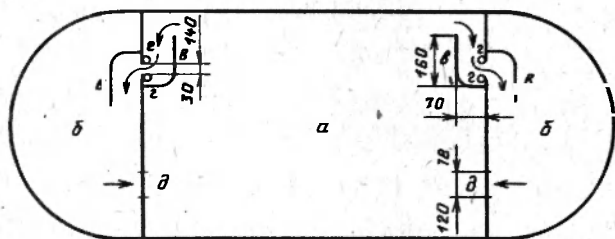


Рис. 2.15. Схема установки для изучения поведения рыб в поле излучения (размеры в миллиметрах):

*a* – центральный отсек; *б* – боковой отсек; *в* – пластинки, образующие лабиринты вокруг прохода; *г* – место источников излучения в проходах; *д* – дополнительный выход

среднем по группе ( $n = 12$ ) ускорение частоты спонтанных вспышек после 1–2 ИРИ составляло за первые 10 с ( $144 \pm 21$ )% и за следующие 20 с после облучения ( $164 \pm 24$ )% исходного фона. Экспозиция ИРИ, превышающая 10 с и более, во всех случаях ( $n = 18$ ) ускоряла частоту фотоактивности светляков в 3–10 раз, причем у самок этот эффект сохранялся и после декапитации, наряду с учащением нейронной активности. При этом менялся и характер поведенческих реакций.

Г.М. Правдиной [74] были проведены опыты по поведению рыб в зоне действия источников ионизирующего излучения. Для изучения поведения рыб в зоне действия ионизирующего излучения автор применил методику свободного выбора корма в зоне действия излучения и вне ее. Установка, использованная в опытах, представляла собой заполненный водой резервуар (размер  $155 \times 62 \times 45$  см и емкость 310 л), состоящий из трех отсеков (рис. 2.15). В боковые отсеки, сообщающиеся с центральным посредством симметричных отверстий (проходов), помещали определенное избыточное количество корма (крупного живого мотыля). Доступ к последнему рыбам предоставляли ежедневно на 19 ч. По истечении этого срока оставшийся корм собирали, подсушивали и взвешивали, определяя таким образом количество съеденного карпами корма. Поле  $\gamma$ -излучения создавали вокруг одного из проходов, для чего с боков установили стеклянные трубки, в которые помещали  $\gamma$ -препараты. Проход в другой отсек оставался свободным от излучения, и количество съедаемого в этом отсеке корма служило контролем. По обе стороны от проходов были установлены изогнутые пластинки, образующие лабиринты, чтобы увеличить время прохождения рыб через проходы и продлить срок облучения. Помимо основных проходов, вокруг которых создавалось поле  $\gamma$ -излучения, в перегородках были сделаны специальные отверстия, перекрытые клапанами, открывающимися только в сторону центрального отсека. Эти отверстия давали рыбам возможность дополнительного выхода из боковых отсеков

и позволяли миновать зону облучения. Таким образом, при помещении источников излучения в проходе какого-либо отсека рыбы могли по пасть к корму в этом отсеке, только пройдя зону облучения, для выхода же они могли пользоваться дополнительными отверстиями, нахо- дившимися вне зоны лучевого воздействия.

Опыты были проведены на карпах. В первой серии экспериментов в течение 40 сут определяли количество корма, съедаемого карпами из левого и правого отсека, при отсутствии источников излучения. В обычных условиях рыбы потребляли корм из обеих отсеков в равной степени. Во второй серии включали источники.

После двухнедельных контрольных замеров количества съедаемого в обоих отсеках в проход левого отсека было помещено два источника излучения ( $^{60}\text{Co}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ) общей активностью 108 мг-экв Ra. Источники находились в резервуаре 17 сут. За этот период в левом отсеке карпы по- едали в 1,5–7 раз меньше корма, чем в контрольном правом отсеке. Вы- ключение источников излучения привело к выравниванию потребления корма из обоих отсеков. Затем те же  $\gamma$ -излучатели были установлены в проходе правого отсека (в течение 14 сут). Рыбы также реагировали снижением потребления корма из этого отсека. Последующее удаление источников обуславливало выравнивание потребления корма. Эти опы- ты свидетельствуют о том, что рыбы, как и другие животные, способны определять местоположение источников излучения и избегать зону его действия.

Оценивали поведенческую реакцию инфузорий [75]. О реакции ин- фузорий на облучение судили по числу их перемещений из облучаемого сосуда в необлучаемый. Оба сосуда сообщались посредством крана, ко- торый открывали и закрывали одновременно с началом или концом об- лучения (низкоэнергетическое рентгеновское излучение, 50 кв, 20 мА, фильтр 0,1 мм Al, мощность дозы 2400 Р/мин). Инфузории подсчиты- вали с помощью микроскопа, вытягивая особь с током воды в отвер- стие тончайших пипеток.

Таким образом, полученные данные показывают, что информация организму о действии ионизирующего излучения может передаваться различными путями. Однако мы не располагаем пока сведениями о ме- ханизме другой возможной формы восприятия, о кодировании инфор- мации в нервной системе, о возможном возникновении самостоятель- ной информации под влиянием воздействия ионизирующего излучения на организм. По-видимому, любой рецептор, который может подверг- нуться стимуляции при лучевом воздействии в малых дозах, должен передать информацию, соответствующую адекватному раздражителю, и ответные реакции в этом случае должны формироваться по установ- ленным физиологическим законам. Приведенные выше данные под- тверждают сформулированный вывод о том, что ионизирующее излу- чение при определенных условиях может выступать как общий неаде- кватный раздражитель, а не только как альтерирующий фактор.

Были выдвинуты различные предположения о механизме этого явления. Прежде всего большинство исследователей считают, что в организме животных и человека не существует специфических рецепторов для ионизирующего излучения. Предположено существование прямой лучевой стимуляции хеморецепторов и обонятельной системы. Рассматривается возможность влияния излучения на симпатические механизмы, возможность суммации подпороговых изменений рецепторной активности. Однако все эти теории нуждаются в дальнейшем экспериментальном подтверждении.

Развитие видимой реакции организма на облучение наступает лишь тогда, когда эффект воздействия начинает превосходить компенсаторные процессы. Поэтому особенности формирования индивидуальной реакции организма на облучение, естественно, будут зависеть и от состояния процессов компенсации в центральной нервной системе.

Накоплено много данных, указывающих на развитие компенсаторных процессов на уровне организма уже в ходе облучения. Материалы электроэнцефалографических экспериментов, а также результаты клинкофизиологических наблюдений показывают, что нормализация первоначальной биоэлектрической активности мозга может произойти не только сразу же после окончания облучения, но и во время самого лучевого воздействия. Так, из 125 кроликов, у которых наблюдали первоначальные изменения биопотенциалов во время общего  $\gamma$ -облучения с мощностью дозы от 0,0035 до 0,076 Гр/с, у 63 животных эти изменения носили преходящий характер. В течение первых 10–60 с воздействия, как правило, в группе животных, облученных с меньшей мощностью дозы (0,0035; 0,01 и 0,025 Гр/с), происходила нормализация биотоков мозга. Отмечена нормализация первоначальных изменений в ритме движения ракообразных, несмотря на продолжающееся облучение [110].

Приведенная ранее гиперболическая кривая силы–длительности при регистрации изменений в биоэлектрической активности мозга и асимптотический характер приближения этой кривой к оси абсцисс также свидетельствуют о том, что реакция ЦНС на действие ионизирующего излучения обнаруживает пороговый характер [56]. В специальных экспериментах впервые оценены компенсаторные возможности непосредственно самой центральной нервной системы после действия ионизирующего излучения (Ю. Г. Григорьев, 1982). Для этой цели была использована модель адаптивного биоуправления, т. е. были реализованы замкнутые биологические схемы, в которых звено саморегуляции находилось в самой ЦНС. С помощью этого метода изучали способность ЦНС регулировать свою собственную деятельность. В качестве параметра (сигнала) управления использовали определенную биоэлектрическую активность коры головного мозга кролика. Данная программа биоуправляемого эксперимента была реализована включением автоматизированного экспериментального комплекса на базе ЭВМ системы "Плюримат" (рис. 2.16), сигнал ЭЭГ кролика регистрировался электрофизиологической

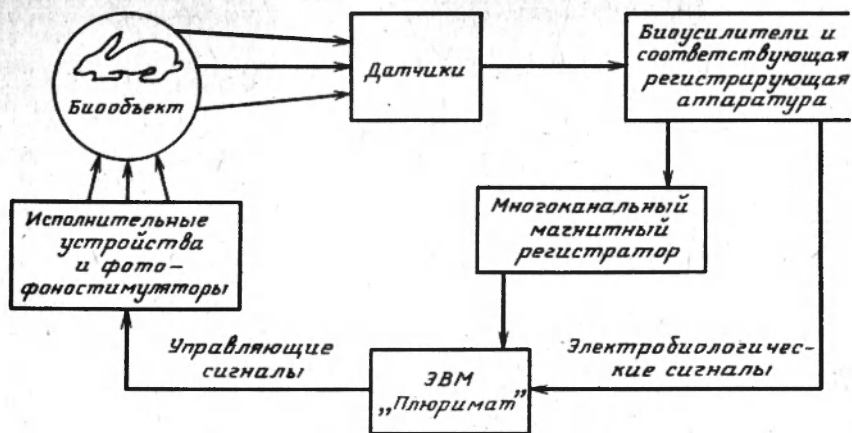


Рис. 2.16. Структурная схема проведения биоуправляемого эксперимента

аппаратурой, кондиционировался (усиливался, фильтровался) и подавался на вход ЭВМ. Программа, работающая в реальном времени, анализировала сигнал и в зависимости от результатов анализа выдавала управляющие воздействия на исполнительные устройства (фото-фоностимулятор или электростимулятор). Одновременно с обработкой в реальном времени ЭЭГ и всю служебную информацию записывали на аналоговые магнитофоны для последующего анализа. Таким образом, комплекс позволял проводить эксперимент в соответствии с программой ЭВМ и использовать в качестве параметров управления характеристики ЭЭГ кролика. Эксперимент основывался на последовательном поощрении низкоамплитудной высокочастотной волновой активности коры. Для стимуляции желаемых видов активности использовали реакцию избегания. Кондиционирующим сигналом служила фотостимуляция с частотой 0,5 Гц. В ходе эксперимента ЭВМ анализировала в реальном времени дисперсию ЭЭГ и при превышении определенного порога выдавала управляющие сигналы на включение электрического раздражителя. В результате опытов было оценено состояние саморегулирующих интимных процессов ЦНС в облученном организме. Только спустя одни сутки после облучения кролика в значительной дозе (7 Гр) произошли изменения в системе саморегуляции ЦНС. Важным является то, что раньше этого срока компенсаторные процессы смогли удержать заданные паттерны биоэлектрической активности.

Таким образом, биологическое действие ионизирующего излучения по своему существу, по-видимому, можно считать беспороговым, но по форме его проявления, на том биологическом уровне, где существенно влияние компенсации и восстановления, реакции организма мо-



гут быть пороговыми, а некоторые реакции могут носить физиологический характер.

Вероятно, в том случае, когда при действии значительных доз радиации явление повреждения превалирует над процессами компенсации и других сложных регуляторных механизмов, наступает этап необратимых функциональных и структурных изменений и ионизирующее излучение выступает как повреждающий фактор. Однако там, где имеются реакции физиологического уровня, можно, по-видимому, говорить о феномене раздражения при действии малых уровней излучения. Следовательно, ионизирующее излучение может выступать как фактор, обладающий возможностью оказывать как альтерерирующее, так и раздражающее действие.

Установленное советскими учеными (М.Н. Ливанов, Ю.Г. Григорьев, А.Б. Цыпин и др.) свойство нервной системы реагировать на воздействие ионизирующего излучения физиологическими реакциями позволяет дифференцированно подходить к радиочувствительности и радиопоражаемости, тем более что, как показали авторы, различие в диапазоне доз, вызывающих эффекты радиочувствительности или радиопоражаемости, может составлять 5—6 порядков. Такой подход к проблеме радиочувствительности позволяет дифференцировать пути оценки индивидуальной радиочувствительности. С одной стороны, можно, по-видимому, рассматривать проблему индивидуальной радиочувствительности с точки зрения ответной реакции организма на малые дозы ионизирующего излучения как на раздражитель. С другой стороны, в условиях воздействия на организм больших доз ионизирующего излучения фактически идет оценка индивидуальной радиопоражаемости. В данное время такой подход в радиобиологии не нашел широкого использования, однако, с нашей точки зрения, при анализе соответствующего материала эта позиция должна учитываться.

### *Глава 3*

## **ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ ФОРМЕ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ**

### **3.1. Исходное функциональное состояние некоторых систем организма и индивидуальная радиочувствительность**

Рассмотрим результаты экспериментальных исследований, которые были направлены на развитие ранее сформированных положений о методических подходах оценки индивидуальной радиочувствительности при острой лучевой болезни по исходному состоянию некоторых систем организма.

При определении значения показателей исходного состояния организма внимание было обращено прежде всего на те из них, которые характеризуют функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также уровень основного обмена [31]. Выбор этот был обусловлен доступностью получения соответствующей информации, выраженной вариабельностью и возможностью использования этих показателей при обследовании людей лишь в случае практической реализации полученных результатов.

Исходное функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем было исследовано трехкратно у 48 интактных крыс с помощью метода объективной регистрации артериального давления, пульса и дыхания, предложенного Р.М. Любимовой. Артериальное давление и пульс измеряли у крыс в основных хвостовых артериях с помощью датчика из тонкой латуни, смонтированного в виде клипса с укрепленными внутри пьезоэлементами, и компрессионной манжеты длиной 14 и диаметром 11 мм. Развернутые края манжетки позволяли лучше закрепить внутреннюю резиновую часть датчика. Манжетку соединяли с нагнетательным баллоном и контактным манометром. При изменении давления в пневмоманжетке в контактном манометре через каждые 10 мм рт. ст. возникал импульс тока, который регистрировался записывающим устройством. На хвост крысы ближе к корню надевали манжетку и рядом датчик-клипс для регистрации пульса. Давление в манжетке повышали до исчезновения записи пульса на ленте самописца. При снижении давления в манжетке до уровня, равного систологическому, и прохождении через сосуд первой порции крови на ленте самописца вновь появлялась запись пульса (рис. 3.1). При этом первый пульсовый удар соответствовал артериальному давлению, определенному по импульсам от контактного манометра.

Дыхание у крыс регистрировали с помощью термистора, укрепленного около носового отверстия животного. Изменение тока в термисторе при попадании на него более теплого выдыхаемого воздуха регистрировали на самописце.

При анализе исходных показателей частоты пульса и дыхания, а также максимального артериального давления обращают внимание выраженные индивидуальные различия. Так, частота пульса варьирует в пределах 300–640 ударов в 1 мин, частота дыхания 110–240 раз в 1 мин, а артериальное давление колеблется от 50 до 160 мм рт. ст.

Через 1 нед после последнего обследования крыс подвергли  $\gamma$ -облучению в дозе 8,5 Гр. В течение 30 сут пали 25 крыс из 48 (52%-ная смертность). Животные пали на 7–12-е сутки после облучения. Средняя продолжительность жизни оказалась равной ( $11,44 \pm 4,07$ ) сут. Учитывая, что все три исследованных показателя в норме подчиняются нормальному распределению, мы сочли возможным разделить всех крыс перед облучением на гипо-, нормо- и гиперреактивных животных. Причем к нормореактивным особям были отнесены животные, показатели ко-

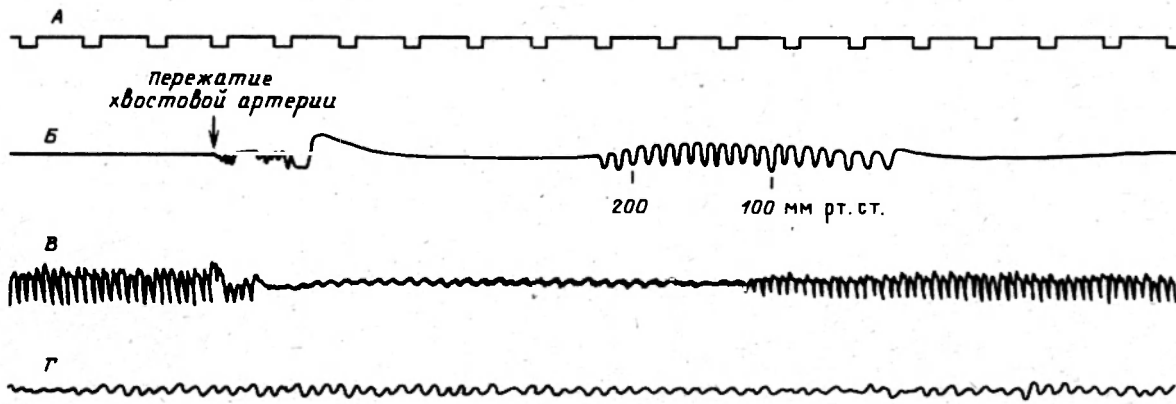


Рис. 3.1. Запись пульса, дыхания и регистрация артериального давления у крыс:

А — отметка времени; Б — давление в манжете, пережимающей хвостовую артерию; В — запись пульса; Г — запись дыхания

**Таблица 3.1.** Смертность, %, в гипо-, нормо- и гиперреактивной группах по различным показателям сердечно-сосудистой системы и дыхания

Показатель	Гипореактивная		Нормореактивная		Гиперреактивная	
	Число животных	Смертность	Число животных	Смертность	Число животных	Смертность
Пульс	11	33	29	52	8	50
Дыхание	17	67	25	48	6	50
Артериальное давление	15	33	23	55	10	60

торых укладываются в диапазон  $M \pm \sigma$ , к гиперреактивным – показатели которых больше, чем  $M + \sigma$ , и к гипореактивным – показатель которых меньше, чем  $M - \sigma$ . Был вычислен процент смертности в каждой группе по всем трем показателям (табл. 3.1). Имелись небольшие различия по смертности у животных гипореактивной группы по каждому показателю в отдельности. Замедленная частота пульса и меньшее артериальное давление коррелировали с меньшей смертностью (33%), тогда как в группе животных, у которых было более редкое дыхание, наблюдалась наибольшая смертность (67%). Объединение данных по всем трем показателям не позволило выявить какой-либо зависимости гибели животных от исходного состояния частоты пульса, частоты дыхания и артериального давления.

Состояние основного обмена предварительно было оценено у 92 крыс. В качестве критериев использовали количество потребленного кислорода, выделенного углекислого газа и минутного объема дыхания (МОД). Животных обследовали 3 раза.

Определение основного обмена производили на приборе "Спирометр-2". Для этого нами совместно с В.А. Постоюком для крыс был сконструирован специальная маска из оргстекла, снабженная двумя клапанами, через один из которых происходил вдох, а через другой – выдох (рис. 3.2). Маску плотно одевали на голову крысы и выдыхаемый воздух собирали в мешок из эластичной резины. Воздух из мешка протягивали через прибор с постоянной скоростью 20 л/ч и состав воздуха анализировали. Время дыхания крысы в маске, скорость и время протяжки выдыхаемого воздуха через прибор позволяли вычислять МОД. Процентное содержание кислорода и углекислого газа фиксировали непосредственно на ленте самописца.

Все три изученных показателя основного обмена находятся между собой в коррелятивных соотношениях. Рассчитанные коэффициенты корреляции оказались следующими: между потреблением кислорода и выделением углекислого газа +0,68; между потреблением кислорода и минутным объемом дыхания -0,71. Коэффициенты корреляции достоверны при 99%-ном уровне достоверности.

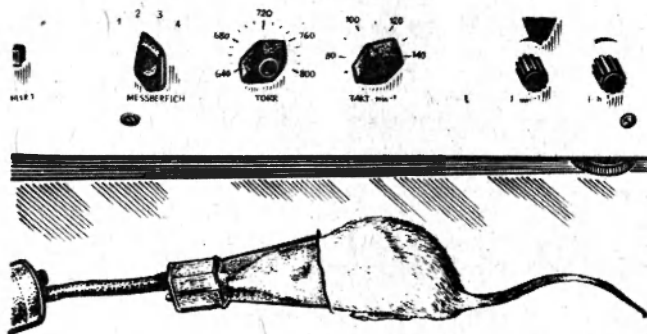


рис. 3.2. Маска для сбора выдыхаемого воздуха у мелких лабораторных животных

Через 1 нед после последнего обследования крыс подвергали воздействию  $\gamma$ -излучения в дозе 8,5 Гр. В течение 30 сут после облучения пало 43 крысы из 92, что составило 47%. Средняя продолжительность жизни была  $(11,8 \pm 3,7)$  сут.

Все животные по потреблению кислорода, выделению  $\text{CO}_2$  и величине МОД были разделены на три группы: нормореактивные — животные, у которых потребление кислорода лежит в пределах средней арифметической  $\pm$  сигма ( $\sigma$ ); гипореактивные — потребление кислорода меньше, чем  $M - \sigma$ ; гиперреактивные — потребление кислорода больше, чем  $M + \sigma$ .

Анализ радиопоражаемости показал, что смертность в гипо- и гиперреактивных группах по всем показателям была достоверно больше (64—81%), чем в нормореактивной группе (33—39%) (табл. 3.2). Радио-

Таблица 3.2. Распределение смертности крыс с различными показателями основного обмена

Параметр	Группа								
	гипореактивная			нормореактивная			гиперреактивная		
	$\text{O}_2$	$\text{CO}_2$	МОД	$\text{O}_2$	$\text{CO}_2$	МОД	$\text{O}_2$	$\text{CO}_2$	МОД
Общее количество животных, шт.	16	15	15	62	65	61	14	12	16
Количество павших животных, шт.	12	10	10	22	25	20	9	8	13
Смертность, %	75	67	67	35	39	33	64	76	81

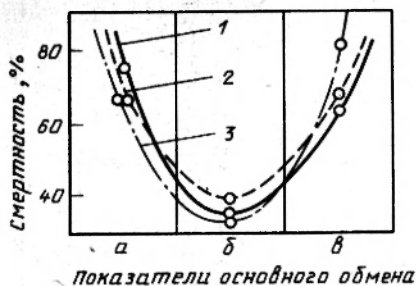


Рис. 3.3. Смертность крыс с различными исходными показателями основного обмена:

*а* — гипо-, *б* — нормо-, *в* — гиперреактивность; 1 —  $O_2$ ; 2 —  $CO_2$ , 3 — МОД

биологический эффект имел V-образную зависимость от уровня исходного функционального состояния организма (рис. 3.3).

Таким образом, в наших наблюдениях получило дальнейшее развитие положение, сделанное ранее Н. Г. Даренской с соавт. (1981) и Поспишилом с соавт. [73] о том, что радиобиологический эффект имеет V-образную зависимость от уровня функционального состояния организма.

### 3.2. Реактивность организма и индивидуальная радиочувствительность

Исходную реактивность организма можно оценить по тем функциональным изменениям, которые возникают в организме при воздействии какого-либо фактора внешней среды. При этом воздействие должно быть адресовано организму в целом, а не какому-либо анализатору, обладать достаточной силой, чтобы вызвать ответную реакцию, но не привести к срыву какой-либо системы. Всем перечисленным требованиям соответствует примененный нами метод гипоксической пробы [29, 34]

До недавнего времени использовались определенные методические подходы для исследования чувствительности к гипоксии. Определял время выживания путем регистрации времени от окончания "подъема на высоту" 12000 м до появления второго агонального вдоха и времени реституции от начала "спуска" до восстановления тонуса антигравитационной мускулатуры и физиологической позы животного. Вычислял коэффициент *K* как отношение времени выживания к времени реституции. В зависимости от коэффициента *K* животных удавалось разделить на высоко- и низкоустойчивых к гипоксии. Однако определению времени выживания во многих случаях оказывалось затруднительным вследствие различий в изменении ритма дыхания, обнаруживаемых при наблюдении за поведением животных в барокамере. Кроме того, подобное обследование оказывалось травматичным и часто приводило к потере животного.

В связи с тем что для наших целей необходимо было сохранить все животных, метод был нами модифицирован [88]. Для количественной оценки устойчивости организма к недостатку кислорода применили ста-

гический рефлекс, позволяющий на более ранней стадии прервать состояние острой кислородной недостаточности. Это делает исследование более физиологичным, а регистрируемые реакции позволяют оценить особенности исходной реактивности организма.

Исследования осуществляли в барокамере цилиндрической формы объемом 18 л, установленной на подставке, с помощью которой можно было изменять положение барокамеры вокруг своей оси. Крышка, закрывающая камеру, изготовлена из прозрачного оргстекла, что позволяло свободно наблюдать за животными. Декомпрессию осуществляли с постоянной скоростью 35 м/с до высоты 11200 м (164 мм рт. ст.). Эта высота была определена как оптимальная с точки зрения изучения времени сохранения рефлекса позы (ВСРП).

Наступление потери нормального положения тела крысы определяли при периодических и плавных наклонах барокамеры вокруг собственной оси, которые осуществляли тотчас по достижении заданного уровня общего барометрического давления. Животные имели возможность свободно передвигаться в горизонтальной плоскости по сетчатому полу. В обычных условиях крыса в момент наклона барокамеры активно удерживает тело в вертикальном положении на сетчатом полу. На высоте 11200 м способность удерживать тело в вертикальном положении со временем теряется, этот момент четко фиксируется при наклонах барокамеры. Тотчас после регистрации момента исчезновения рефлекса позы проводили "спуск" животного со скоростью, равной скорости "подъема", и отмечали время восстановления рефлекса позы (ВВРП). На основании полученных данных вычисляли коэффициент  $K$  как частное от деления ВСРП на ВВРП.

Опыты были поставлены на 110 крысах. Перед облучением оценивали устойчивость каждой крысы к гипоксии по ВСРП, по ВВРП и коэффициенту  $K$  — частному от деления ВСРП на ВВРП. По всем показателям имеется значительная индивидуальная вариабельность (ВСРП — от 0,5 до 4,5 мин, ВВРП — от 0,08 до 2,17 мин,  $K$  — от 0,12 до 15).

После  $\gamma$ -облучения в дозе 8,5 Гр в течение 30 сут пало 53 крысы из 110. Для группы павших и выживших животных по всем показателям устойчивости к гипоксии были построены гистограммы распределения. Для удобства сравнения гистограммы укрупнили диапазоны признаков до двух диапазонов, причем граница между двумя диапазонами прошла по диапазону с максимальным числом наблюдений данного признака. Значимость различий двух эмпирических распределений оценивали по точному методу Фишера (ТМФ). С помощью метода  $\phi$ -углового преобразования Фишера вычислили 95%-ные доверительные границы для дивергенции распределения  $D(x_i)$ , которая служит критерием диагностической информативности. Найденные значения позволили вычислить  $E(x_i)$ , которая отражает долю ошибочных ответов, и  $V(x_i)$ , которая отражает долю правильных ответов. Все показатели приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Диагностическая информативность реакции организма на гипоксию для оценки индивидуальной радиочувствительности

Диагностическая информативность, %	ВСРП	ВВРП	K
$E(x_i)$	38,5	42,3	34,2
$V(x_i)$	61,5	57,7	65,8
Уровень значимости по ГМФ-критерию	0,5	1,5	0,1

Анализ гистограмм распределения выживших и павших животных по устойчивости к гипоксии (рис. 3.4) показал, что у более резистентных крыс значения показателей ВВРП были меньше, а ВСРП и коэффициент  $K$  больше, чем у менее резистентных животных.

Сопоставление гистограмм распределения по устойчивости к гипоксии для выживших и павших животных после воздействия в дозе 8,5 Гр позволило выявить определенную диагностическую информативность использованных показателей. Как видно из табл. 3.3, точность прогноза для этих показателей составила 61,5; 57,7 и 65,8%.

Таким образом, применение в качестве нерадиационного воздействия острой гипоксии может позволить с точностью в пределах 57,7–65,8% предсказать исход лучевого поражения у животных.

В условиях острой гипоксии у крыс имеет большое значение для характеристики общей реактивности организма механизм сброса температуры. Глубина гипотермии и скорость восстановления температуры те

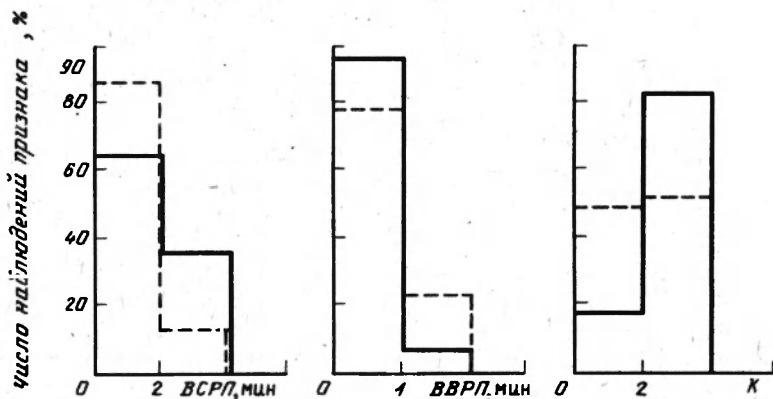


Рис. 3.4. Устойчивость к гипоксии крыс, выживших (—) и павших (---) после воздействия излучения в дозе ЛД<sub>50/30</sub>. Ось абсцисс — время сохранения рефлекса позы (ВСРП), мин; время восстановления рефлекса позы (ВВРП), мин; коэффициент  $K$



а после прекращения воздействия острой гипоксии зависят от возможностей компенсаторных механизмов. Как известно, у теплокровных, особенно у крыс, она является одним из характерных проявлений кислородного голодания.

Для определения скорости восстановления температуры тела крыс после воздействия острой гипоксии был использован следующий подход. Острую гипоксию осуществляли путем подъема в барокамере со скоростью 35 м/с до высоты 10000 м. Эта высота являлась достаточно острой нагрузкой, но не вызывала ни у одной из крыс потери сознания, приводящего к боковому положению тела. Через 5 мин пребывания крыс на данной высоте производили спуск со скоростью, равной скорости подъема. Температуру тела измеряли с помощью термисторного электротермометра, вводимого во всех опытах в толстую кишку животного на постоянную глубину, равную 45 мм, 4 раза — перед подъемом в барокамере, сразу после спуска, через 15 мин после спуска и через 1 ч после спуска.

Опыты были поставлены на 90 крысах. После воздействия острой гипоксии (высота 10000 м) у всех крыс развилась гипотермия — температура тела понизилась в среднем от  $38,6 \pm 0,4$  до  $36,9 \pm 0,4$ °С. Наблюдение за животными показало, что через 1 ч после воздействия острой гипоксии температура тела восстановилась лишь у 48 из 90 крыс. Восстановленной мы считали температуру в пределах 2σ от исходной.

После  $\gamma$ -облучения в дозе 8,5 Гр пало 48 крыс. Гибель наступала на 7–20-е сутки. Сопоставление радиопоражаемости со скоростью восстановления температуры тела показало (табл. 3.4), что крысы, восстановившие температуру тела в течение 1 ч, оказались более радиоустойчивыми (смертность 42%), чем крысы, не успевшие компенсировать гипотермию в течение этого отрезка времени (смертность 67%).

Таким образом, для оценки исхода лучевого поражения при кроветворной форме лучевой болезни были использованы два методических подхода. В первом случае было оценено исходное функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При сопоставлении со смертностью после  $\gamma$ -облучения в дозе ЛД<sub>50</sub> показана большая радиоустойчивость при гипо- и гиперфункциях систем.

Таблица 3.4. Зависимость гибели животных после  $\gamma$ -облучения от скорости восстановления температуры тела после гипоксической пробы

Характер изменений	Температура тела, °С			Смертность, %
	Исходная (до гипоксии)	сразу после гипоксии	через 1 ч после гипоксии	
Восстановлено	$38,5 \pm 0,4$	$36,8 \pm 0,4$	$38,2 \pm 0,3$	42
Не восстановлено	$38,7 \pm 0,4$	$36,9 \pm 0,4$	$37,4 \pm 0,4$	67

При другом методическом подходе — по реакции организма на воздействие нерадиационного фактора — нами подтверждена принципиальная возможность оценки индивидуальной радиочувствительности по исходной реактивности организма, т. е. его ответу на сильное нерадиационное воздействие.

#### *Глава 4*

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ФОРМЕ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ**

В некоторых случаях, когда поглощенная организмом доза достаточно велика (150—200 Гр), у крыс развивается церебральная форма лучевой болезни с выраженными признаками поражения ЦНС. Следовательно, при развитии данной формы лучевого поражения ЦНС становится критической. Различия в индивидуальной радиочувствительности в этом случае отражаются не на исходе лучевого поражения (выжил или пал), как это имеет место при кроветворной форме лучевой болезни а в сроках гибели облученного организма [30, 32, 33]. С практической точки зрения может возникнуть ситуация, когда важно прогнозировать срок гибели организма: смерть наступает в момент облучения или через несколько часов или суток. От этого может зависеть исход например, аварийных работ в возможных практических ситуациях.

С учетом изложенного нами была поставлена серия экспериментов, целью которых было выявление принципиальной возможности предварительной оценки индивидуальной радиочувствительности при церебральной форме лучевой болезни. При этом был использован один и тот же методический подход, позволяющий предварительно оценить реактивность ЦНС.

#### **4.1. Оценка индивидуальной радиочувствительности по изменению основного обмена в ответ на гипоксическую пробу**

В некоторых работах для объяснения различий в радиочувствительности разных видов используют сопоставление с их основным обменом [3, 42, 43, 51] или с интенсивностью водного обмена [43, 86, 114]. Показано также наличие корреляции между динамикой изменения основного обмена в ответ на гипотермию и радиочувствительностью животных [8]. Изучение реакции животных на адекватные функциональные нагрузки увеличивает точность прогноза индивидуальной радиочувствительности при воздействиях в дозах, приводящих к развитию кроветворной формы лучевой болезни [44]. Важно оценить значение таких нагрузок для определения индивидуальной радиочувствительности жи-

тных в условиях развития церебральной формы лучевой болезни. В качестве адекватной функциональной нагрузки нами была выбрана так называемая проба на гипоксию, которая также адресована к ЦНС.

В опытах на 60 беспородных крысах-самцах массой 200–220 г интенсивность основного обмена оценивали по потреблению кислорода до и после функциональной нагрузки. Количество потребленного кислорода регистрировали на приборе "Спиролит-2". Для этого на голову крысы надевали сконструированную нами маску из оргстекла, снабженную двумя клапанами (на вдох и на выдох). Выдыхаемый воздух собирали специальный мешок из эластичной резины, подсоединенный к маске. Забрав необходимый объем воздуха, мешок подключали к прибору и определяли содержание в нем кислорода. Гипоксическую пробу осуществляли по методике [88]. Через 10 сут после функциональной нагрузки животных облучали на линейном ускорителе электронов ЛУЭ-5 с энергией 7,6 МэВ в дозе 200 Гр в течение 2 мин. Основным обмен оценивали до и после подъема крыс в барокамере на высоту 11200 м с появлением так называемого рефлекса позы. В этих условиях критерием переносимости острой гипоксии являлась реакция ЦНС. Экспериментальные данные подвергли статистической обработке по общепринятой методике.

При изучении реакции крыс на гипоксию получены данные, указывающие на неоднозначность изменений основного обмена после предъявления функциональной нагрузки. У одних животных основной обмен после гипоксической пробы повышался, у других понижался, а у части собак оставался практически неизменным, что совпадает с данными, полученными как на животных [121], так и на людях [13]. В основе такой вариабельности ответа организма на недостаток кислорода могут лежать определенные различия или в восприятии гипоксического стимула, или в реализации ответной компенсаторной реакции. Как в первом, так и во втором случае ведущую роль, очевидно, играют определенные различия в реактивности ЦНС и гетерогенность в уровне окислительного метаболизма. В связи с этим животных распределили на две группы. Первую группу составили крысы, у которых потребление кислорода после гипоксической пробы либо не изменилось, либо уменьшилось, вторую — крысы, у которых потребление кислорода после гипоксической пробы повысилось.

Различия в индивидуальной чувствительности крыс к гипоксии по критерию изменения основного обмена нашли свое отражение в особенностях реакции животных на лучевое воздействие. После облучения все животные пали. Продолжительность жизни варьировала от 7 до 96 ч. Большинство крыс, у которых основной обмен после пробы на гипоксию не изменился или снизился, оказались более радиорезистентными (средняя продолжительность их жизни была равна 67,7–70,3 ч) по сравнению с животными, у которых после подъема основной обмен повысился (средняя продолжительность жизни этих крыс

**Таблица 4.1.** Характер изменения основного обмена после гипоксической пробы и продолжительность жизни крыс после лучевого воздействия

Характер изменения основного обмена	Число животных	Потребление кислорода, %		Средняя продолжительность жизни, ч
		до пробы	после пробы	
Увеличился	24	$3,8 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,6$	$39,0 \pm 3,55$
Не изменился	20	$4,1 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,4$	$67,7 \pm 3,23$
Уменьшился	16	$4,9 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$70,3 \pm 4,57$

была значительно короче —  $39 \pm 3,55$  ч) (табл. 4.1). Коэффициент корреляции между основным обменом после гипоксической пробы и продолжительностью жизни крыс после облучения был равен 0,79.

Данную корреляцию, с нашей точки зрения, можно объяснить следующими двумя обстоятельствами. Во-первых, в наших опытах специальная форма "пробы на гипоксию", когда критерием переносимости острой гипоксии являлось состояние ЦНС. Следовательно от индивидуальной реактивности этой системы в определенной степени зависели и остальные специфические и неспецифические реакции организма на острую гипоксию. Во-вторых, во время гипоксии, конечно включаются механизмы так называемой острой адаптации (увеличиваются скорости фосфорилирования и сопряженности процессов окисления и фосфорилирования, уменьшается активность АТФазы в тканях активизируется анаэробный гликолиз и т. д.), которые направлены на сохранение кислородного гомеостаза в условиях дефицита кислорода. Следовательно, у животных в случае достаточной устойчивости ЦНС к гипоксии произойдет активное включение механизмов острой адаптации, направленных на сохранение кислородного гомеостаза, основной обмен после пробы на гипоксию не будет существенно изменен или даже будет понижен. Имеются также прямые опыты, указывающие на то, что у животных, устойчивых к острой гипоксии, ЦНС оказывается резистентна и к другим адекватным нагрузкам, например к наркотическим веществам (В. А. Березовский, 1978). В специальных сериях наблюдений, которые были проведены на высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крысах с применением электрического раздражения мозга, было установлено, что общая длительность судорожного припадка высокоустойчивых к гипоксии крыс значительно короче, чем у низкоустойчивых крыс (В. А. Березовский, 1978).

Таким образом животные, у которых основной обмен после воздействия острой гипоксии не изменился или уменьшился, оказываются более радиостойчивыми, что можно объяснить их большей неспецифической резистентностью. Используемый нами методический подход можно рекомендовать для применения в комплексе с другими методами

с. 4.1. Разделение животных на радиочувствительных и радиоустойчивых по окам их гибели:

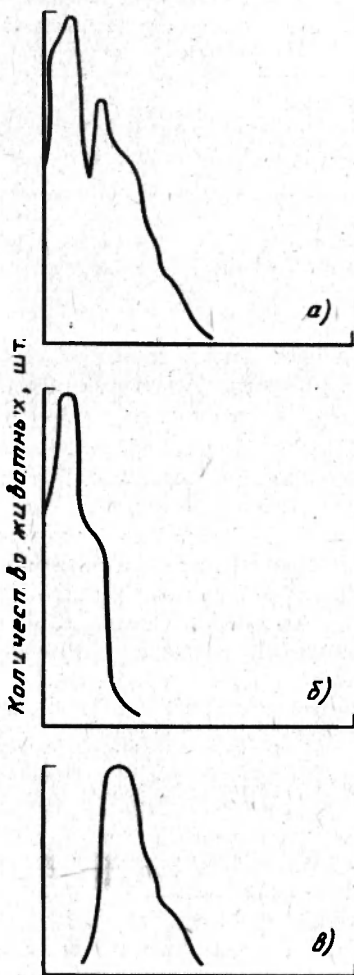
*а* — вся выборка (115 крыс); *б* — радиочувствительные (69 крыс, СПЖ — 1,2 ч); *в* — радиоустойчивые (46 крыс, ПЖ — 62,7 ч)

и для оценки индивидуальной радиочувствительности к воздействию излучения в больших дозах.

Нами был использован и несколько иной подход в оценке изменения сновного обмена в ответ на гипоксическую пробу. В эксперименте продолжительность жизни крыс после облучения в дозе 200 Гр сопоставляли с их устойчивостью к гипоксии и с уровнем основного обмена до и после гипоксической пробы. В эксперименте использовали 115 беспородных крыс-самцов массой 220 г. Животных облучали на линейном ускорителе электронов ПУЭ 8-5 с энергией 7,6 МэВ. Все расчеты выполнены на электронно-вычислительной машине "Графикси" по точному методу Фишера (ТМФ), достоверность определяли по критерию  $\phi$ -углового преобразования Фишера.

После облучения все животные папи. Продолжительность жизни варьировала в пределах 2–98 ч. Средняя продолжительность жизни составила 41 ч. Наличие в кривой распределения смертности двух пиков позволило ЭВМ разделить всю выборку на две группы (рис. 4.1): более радиочувствительные животные — 69 крыс (средняя продолжительность жизни 20,2 ч) и более радиоустойчивые — 46 крыс (средняя продолжительность жизни 62,7 ч).

Гипоксическую пробу осуществляли за 10 сут до облучения по описанной выше методике путем подъема крыс в барокамере на высоту 11200 м с регистрацией ВСРП и ВВРП.



Продолжительность жизни, ч

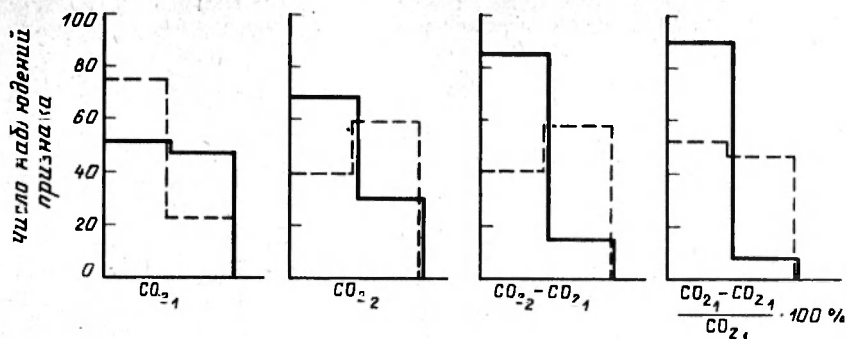


Рис. 4.2. Выделение  $CO_2$  у радиорезистентных (-----) и радиочувствительны (—) крыс

Интенсивность основного обмена оценивали до и после гипоксической пробы по изложенной методике. Регистрировали количество поглощенного кислорода, выделенного углекислого газа и минутный объем дыхания. Кроме того, вычисляли изменение каждого показателя газообмена под действием гипоксии как разность между значениями после гипоксической пробы и нормой (абсолютная разность), а также относительную разность (делением абсолютной разности на норму и умножением на 100). Таким образом, по каждому из трех показателей ( $O_2$ ,  $CO_2$ , МОД) мы получили четыре информативных признака  $X_1$  — до гипоксической пробы;  $X_2$  — после гипоксической пробы;  $X_3$  —  $X_2 - X_1$  — абсолютная разность и, наконец,  $\frac{X_2 - X_1}{X_1} \cdot 100$  — относительная разность.

По каждому информативному признаку были построены гистограммы распределения для радиочувствительных и более радиорезистентных животных в отдельности. Сравнительный анализ этих гистограмм показал, что более радиочувствительным крысам присуще большее потребление  $O_2$ , меньшее выделение  $CO_2$  и больший МОД в норме. После гипоксической пробы по всем информационным признакам наблюдается противоположная картина. У более радиочувствительных крыс отмечались меньшее потребление  $O_2$  и МОД и большее выделение  $CO_2$  как по абсолютному значению, так и по абсолютной и относительной разностям. Причем наиболее достоверным явился такой показатель, как выделение  $CO_2$  по двустороннему критерию при  $p < 0,01$  (рис. 4.2).

Кроме того, по каждому исследованному показателю основного обмена и устойчивости крыс к гипоксии нами рассчитана информативность  $J(x_i)$ , дивергенция распределения  $D(x_i)$ , вычислен процент ошибочных предсказаний  $E(x_i)$  и правильных предсказаний  $V(x_i)$ . Все данные приведены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Информативность исследованных показателей устойчивости крыс к гипоксии и основного обмена

информативный показатель	$J(x_i)$	$D(x_i)$	$E(x_i)$	$V(x_i)$
СРП	0,39	13 (недостаточно)	44	56
ВРП	0,35	11 (недостаточно)	45	55
$\frac{ВСРП}{ВВРП}$	0,29	10 (недостаточно)	45	55
$z_1$	0,51	17 (достоверность 95%)	41	59
$z_2$	1,07	19 (достоверность 95%)	40	60
$z_2 - O_{21}$	0,28	10 (недостаточно)	45	55
$\frac{z_2 - O_{21}}{O_{21}} \cdot 100$	0,46	17 (достоверность 99%)	41	59
$O_{21}$	0,72	24 (достоверность 99%)	38	62
$O_{22}$	1,32	29 (достоверность 99%)	36	64
$O_{22} - CO_{21}$	1,83	46 (достоверность 99%)	29	71
$\frac{O_{22} - CO_{21}}{CO_{21}} \cdot 100$	1,85	38 (достоверность 99%)	31	69
$МОД_1$	0,51	6 (недостаточно)	47	53
$МОД_2$	0,67	17 (достоверность 95%)	42	58
$МОД_2 - МОД_1$	1,21	29 (достоверность 99%)	35	65
$\frac{МОД_2 - МОД_1}{МОД_1} \cdot 100$	0,58	20 (достоверность 95%)	40	60

Таким образом, показано, что более радиорезистентным животным при облучении в дозе 200 Гр присуща большая интенсивность основного обмена в ответ на гипоксическую пробу. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению устойчивости к гипоксии у крыс, устойчивых к облучению в дозах, приводящих к развитию церебральной формы лучевой болезни.

#### 4.2. Индивидуальная радиочувствительность и функциональное состояние вестибулярного анализатора

Известно, что при облучении животных в дозах, больших 150 Гр, ведущую роль в формировании лучевого поражения играет нервная систе-

ма. В связи с этим можно предполагать, что функциональное состояние нервной системы может определять различную индивидуальную радиочувствительность организма в условиях такого лучевого воздействия. Ранее была показана корреляция между функциональным состоянием ЦНС и радиочувствительностью животных при лучевом воздействии, приводящем к кроветворной форме лучевой болезни [27, 44], и установлена связь между радиочувствительностью и функциональным состоянием вестибулярного анализатора [89].

В наших исследованиях использован количественный метод оценки функционального состояния вестибулярного анализатора, позволяющий определить у каждого животного (кролика) перед облучением значение пороговой чувствительности анализатора и вестибулосоматического рефлекса. В последующем на основании данных облучения кроликов в большой дозе (150 Гр) и анализа продолжительности жизни каждого из них была сделана попытка найти корреляцию между функциональным состоянием вестибулярного анализатора и продолжительностью жизни подопытных животных.

Опыты проводили на 17 кроликах-самцах шиншилла, у которых до облучения многократно исследовали вестибулярный анализатор методом куполометрии на системе "Servomed RS-6" (Швеция). Использовали тест линейного увеличения ускорения, позволяющий с высокой точностью определять минимальное (пороговое) угловое ускорение, которое воспринимается рецептором (купулой). Вращение животного, начатое с положительного ускорения ( $\text{град}/\text{с}^2$ ), которое было заведомо ниже порогового уровня, продолжали до первого появления вестибулосоматического рефлекса (нистагма). Аналогичное наблюдение проводили с отрицательным ускорением. Полученное из этих двух значений среднее использовали в дальнейших расчетах. Всего с каждым животным осуществляли три цикла обследования. Дополнительно использовали трапецевидный тест, который позволяет определить длительность и частоту нистагма при предъявлении адекватного раздражителя (стоп-стимул). Исходная скорость перед стоп-стимулом была равна  $60 \text{ град}/\text{с}^2$ , отрицательное ускорение  $100 \text{ град}/\text{с}^2$ . На 7-е сутки после вестибулометрического обследования кроликов облучали на линейном ускорителе электронов ЛУЭ 8-5 с энергией 7,6 МэВ в дозе 150 Гр при времени экспозиции 3 мин. За животными осуществляли постоянное наблюдение и регистрировали срок их гибели после облучения.

Время жизни животных после облучения колебалось от 1 до 44 ч. Рассчитанная средняя продолжительность жизни составляла 18,8 ч. Для анализа полученного материала животных разделили на две группы. В I группу вошли восемь радиочувствительных кроликов, продолжительность жизни которых была менее 18,8 ч, а во II — девять более радиустойчивых с продолжительностью жизни более 18,8 ч. Нами рассчитаны средние значения продолжительности жизни после лучевого воздействия



**Таблица 4.3.** Характеристика функционального состояния вестибулярного анализатора кроликов в зависимости от их радиочувствительности

группа	Число животных	Продолжительность жизни, ч	Порог чувствительности, град/с <sup>2</sup>	Частота нистагма, Гц	Продолжительность нистагма, с
	9	9,1 ± 1,8	1,41 ± 0,13	2,08 ± 0,14	15,9 ± 1,6
	8	29,6 ± 3,0	0,98 ± 0,12	2,01 ± 0,13	17,5 ± 2,0

функционального состояния вестибулярного анализатора до облучения гдельно для каждой из этих групп.

Как видно из табл. 4.3, существует определенная зависимость между радиочувствительностью животных и чувствительностью их вестибулярного анализатора: у более радиоустойчивых кроликов оказался более чувствительный вестибулярный анализатор [порог (0,98 ± 0,12) град/с<sup>2</sup>], тогда как у животных I группы – порог чувствительности выше. Расчеты (по Г. Ф. Лакину, 1968) показали, что коэффициент корреляции между этими двумя признаками равен 0,505 ± 0,22 и является достоверным для уровня значимости  $p = 0,05$ . Соответствие между частотой нистагма и длительностью жизни животных после облучения было менее закономерным (коэффициент корреляции – 0,2). Не было получено какой-либо зависимости и при использовании такого показателя, как продолжительность нистагма (коэффициент корреляции +0,1).

Таким образом, в условиях облучения животных в больших дозах (150 Гр) получена отрицательная корреляция между функциональным состоянием вестибулярного анализатора и радиорезистентностью.

#### 4.3. Прогнозирование исхода церебральной формы лучевой болезни по показателям исследовательского поведения у крыс

Ранее была показана некоторая зависимость между индивидуальной радиочувствительностью животных и функциональным состоянием их нервной системы [54, 56], что позволяет эту зависимость использовать для разработки методов прогнозирования исхода церебральной формы лучевой болезни. В связи с этим мы попытались найти зависимости между поведением животного и его радиочувствительностью. Оптимальной для такого исследования является обстановка, детерминирующая определенное направление функциональной активности и в то же время выявляющая соответствующий спектр поведенческих показателей. С этой целью в работе использовалось исследовательское поведение крыс в лабиринте, которое удовлетворяет указанным требованиям и, как известно, является близким аналогом освоения человеком новой обстановки [105].

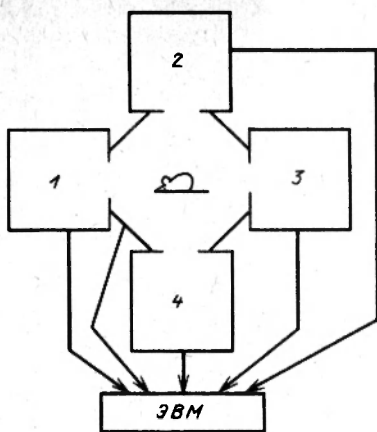


Рис. 4.3. Крестообразный лабиринт для изучения исследовательского поведения крыс  
1–4 – номера тупиков

Эксперименты были проведены на 80 самцах крыс массой 200–220 г. За 1 нед до облучения крысам позволяли однократно исследовать крестообразный лабиринт в течение 10 мин. Лабиринт состоял из центральной восьмиугольной отсека со стороной 80 мм и четырех квадратных тупиков со стороной 140 мм (рис. 4.3). Высота лабиринта 140 мм. Животных помещали в центральный отсек и ориентировали головой к одному и тому же тупику. С 9 до 11 ч обследовали 40 крыс и с 12 до 14 ч – еще 40 животных. Последовательность переходов крыс из тупика в тупик и продолжительность пребывания в отсеках регистрировали с помощью микропроцессора "Weiner Test-System". В дальнейшем вычисляли следующие показатели поведения для каждой крысы: а) индекс асимметрии выборов – число переходов с поворотом направо, отнесенное к числу переходов с поворотом налево; по этому индексу определяли доминирующее (предпочитаемое) направление поворотов; б) относительную частоту выборов с поворотом в доминантную или субдоминантную сторону с поворотом на  $180^\circ$  (возвраты) или без поворотов (частота выборов указанных типов была отнесена к их частоте, ожидаемой при равновероятности выборов); в) относительную частоту всех возможных комбинаций двух последовательных выборов. После указанного тестирования всех крыс одновременно подвергали  $\gamma$ -облучению в дозе 250 Гр. Продолжительность их жизни колебалась от 0 (смерть "под лучом") до 55 ч.

После проведенных исследований рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона между каждым из указанных показателей и продолжительностью жизни после облучения. В результате описанной обработки были получены следующие статистически значимые данные. У крыс обследованных утром, имелась положительная корреляция продолжительности жизни после лучевого воздействия с относительной частотой субдоминантных выборов ( $R = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ) и субдоминантных плюс доминантных выборов ( $R = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). У крыс, обследованных днем, продолжительность жизни после облучения положительно коррелировала с продолжительностью пребывания в тупике после первого из двух последовательных выборов, который совершался с поворотом в доминантную сторону ( $R = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) и после второго выбора:

$\lambda = 0,42; p < 0,01$ ). Следует отметить, что в крестообразном лабиринте именно переходы с поворотом направо или налево создают основу для неслучайной упорядоченной стратегии ознакомления со всем меньший промежуток времени (и, следовательно, с большей эффективностью), чем при хаотических переходах. В связи с этим обнаруженная корреляция свидетельствует о том, что чем более выражена у крысы указанная стратегия обхода лабиринта, тем меньше ее радиочувствительность. Различие между крысами, обследованными утром и днем, сводится к тому, что утром указанная стратегия связана с частотой ее использования крысами, а днем — с длительностью. Последнее, видимо, объясняется тем, что утром двигательная активность грызунов выше, чем днем, и, следовательно, число совершаемых ими перемещений больше именно утром. Днем же тот же поведенческий результат (ознакомление с новой обстановкой) достигается за счет продолжительности указанного ознакомления.

Отсутствие значимой корреляции индивидуальной радиочувствительности с показателем асимметрии ("правизны" или "левизны") выборов заслуживает особого внимания. Известно, что левая или правая асимметрия двигательного анализатора вплоть до продолговатого мозга определяется базальными ганглиями и их проекциями [106]. Поскольку в настоящих экспериментах радиорезистентность животных не коррелировала с предпочтением правого или левого направлений поворотов, активность указанных структур мозга не была связана с их радиорезистентностью к применявшемуся облучению. В то же время показатели выборов, основанные на употреблении поворотов в предпочитаемую для данной крысы сторону, обнаружили такую корреляцию. Поэтому можно сделать вывод, что активность структур мозга, обеспечивающих определенную величину межполушарной асимметрии (безотносительно к знаку последней) и упорядоченность последовательных выборов, существенна для большей продолжительности жизни после применявшегося облучения. Эти поведенческие корреляции индивидуальной радиорезистентности имеют нейрофизиологический субстрат выше уровня базальных ганглиев, на уровне коры головного мозга или ее проекций. Это подтверждается известными данными о том, что выработка стратегии поведения и контроль ее выполнения осуществляются в основном на уровне коры больших полушарий мозга, поэтому обнаруженную положительную корреляцию можно связать со степенью выраженности коркового контроля произвольных движений и существенной ролью коры головного мозга в формировании неврологического синдрома острой формы лучевой болезни.

Таким образом, используя широкий спектр методов исследования функций ЦНС до облучения, а также обобщающих показателей жизнедеятельности организма, впервые удалось показать принципиальную возможность прогнозирования вероятной степени лучевого поражения при облучении животных в сверхвысоких дозах.

## Заключение

В настоящее время индивидуальные различия в физиологическом статусе организма общезвестны и ни у кого не вызывают сомнения. В биологии обычно принято считать нормальными те организмы, которые по данному признаку составляют 95% популяции. Однако индивидуальные особенности определяются многими признаками. И если оценку индивидуума производить по совокупности нескольких признаков, то чем больше признаков будет оценено, тем большее число особей будет иметь отклонение от так называемой нормы [41, 87].

При анализе изученных нами показателей исходного состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем обнаружены выраженные индивидуальные различия. Для оценки степеней индивидуальной вариабельности показателей исходного состояния крыс наши данные были сопоставлены с данными, имеющимися в литературе (табл. 5.1). При анализе этих данных выявляются выраженные индивидуальные различия. Наибольшие индивидуальные различия в наших исследованиях

Таблица 5.1. Вариабельность некоторых показателей исходного состояния крыс

Показатель	Литературные данные			Данные автора
	О. Н. Елизарова (1971), О. И. Бесядовский (1978)	А. А. Кудрявцев и др. (1972)	Н. Г. Даренская (1970)	
Температура тела, °С	38,5–39,5	—	36–39	38–39,5
Частота пульса в 1 мин	180–250	—	—	300–640
АД, мм рт. ст.	86–128	—	—	50–160
Прирост массы, г/сут	—	—	0,7–5	—
Частота дыхания в 1 мин	60–80	—	—	110–240
Потребление O <sub>2</sub> , %	—	—	2,0–3,2	2,9–5,9
Выделение CO <sub>2</sub> , %	—	—	1,3–3,9	2,7–4,8
Минутный объем дыхания	—	—	—	310–1800
Эритроциты, млн	—	5,5–6,5	—	—
Гемоглобин, %	—	90–120	12,7–17,3	—
Размер эритроцитов, мкм	—	6–7	—	—
Ретикулоциты, %	—	2–5	—	—
Лейкоциты, тыс.	—	8–23	5,8–22,3	—
Тромбоциты, тыс.	—	200–600	—	—
Нейтрофилы, %	—	20–35	—	—
Лимфоциты, %	—	53–67	—	—
Вестибулярный анализатор кроликов:				
порог, град/с <sup>2</sup>	—	—	—	0,55–1,85
частота нистагма, Гц	—	—	—	1,45–2,65
продолжительность нистагма, с	—	—	—	10,0–26,67

наружены по таким показателям, как артериальное давление (3-кратное), минутный объем дыхания (6-кратные), пороговая чувствительность вестибулярного анализатора (3-кратные).

Сравнение степени индивидуальной variability показателей по разным авторам позволяет отметить существенные различия. Эти различия могут быть обусловлены как случайным подбором животных с неодинаковой исходной реактивностью, так и условиями проведения опытов: используемой линией животных, сезоном года, методами получения информации и т. д. [41].

К настоящему времени установлена зависимость радиочувствительности организма от функционального состояния различных его систем: энцефальной нервной системы, функциональной активности эндокринной системы, интенсивности обменных процессов — "биохимической индивидуальности", функциональной активности ретикулоэндотелиальной системы, функционального состояния стволового пула радиочувствительных систем, уровня оксигенации крови и т. д. [19, 21, 46].

В проведенных ранее исследованиях установлено наличие корреляции между различными показателями исходного состояния и радиочувствительностью организма к воздействию в дозах, приводящих к развитию кроветворной формы лучевой болезни. Так, показано значение гипологических особенностей высшей нервной деятельности [27, 54], характера поведения [50], функционального состояния гипофиз-адреналовой системы (А.О. Короткевич, 1979), величины основного обмена [65], показателей прироста массы тела [43], различных биохимических показателей [113, 117, 119], функционального состояния кроветворной системы [42, 67] для оценки особенностей реакции организма на лучевое воздействие в среднелетальном диапазоне доз. Однако, несмотря на это, до сих пор не представляется возможным с достаточной степенью точности оценить значение степени отклонения тех или иных показателей состояния животных для определения существующего у данного индивидуума запаса надежности функционирования организма и возможностей его компенсаторно-восстановительных систем, а следовательно, и для определения его индивидуальной радиочувствительности.

Таким образом, радиочувствительность организма зависит от очень многих факторов, которые, в свою очередь, нестабильны, имеют достаточно большие функциональные колебания и определяют индивидуальную реактивность организма. В этой связи целесообразно рассмотреть полученные нами данные, относящиеся к характеристике исходного состояния организма интактного животного, в целях определения его индивидуальной радиочувствительности.

Наличие широкой индивидуальной variability в исходных показателях функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем позволило нам оценить значение этих различий для индивидуальной радиочувствительности. Выбор этих показателей об-

условлен сравнительной "легкостью" получения информации, что имеет значение для их возможного последующего практического использования. Как показано, при оценке исходной частоты пульса и уровня артериального давления получены небольшие различия по смертности между группами. Так, крысы, у которых была меньшая частота пульса и ниже артериальное давление, оказались более радиорезистентными. Можно предположить, что у этих животных лучше выражены приспособительные механизмы к изменениям после облучения, т. е. эти показатели, по-видимому, отражают исходную реактивность организма оптимальную интенсивность интегральных обменных процессов. На данные о значении показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы отличаются от данных А.К. Плюшева и соавт. [75]. По наблюдениям этих авторов, частота сердечных сокращений являлась достаточно информативным показателем. Отмеченные различия могут быть обусловлены тем, что в этом эксперименте оценивали защитную реакцию организма мышшей на гипоксическую нагрузку, тогда как мы исследовали исходное функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Несколько иные результаты получены при установлении зависимости между основным обменом и индивидуальной радиочувствительностью. Исследование основного обмена у крыс по количеству потребления кислорода и выделения углекислого газа, а также по минутному объему дыхания позволило разделить животных в зависимости от исходных значений этих показателей на нормо-, гипо- и гиперреактивную группы. Обнаружена корреляция между принадлежностью животных к той или иной группе и радиочувствительностью. Так, смертность животных в нормореактивной группе была достоверно ниже (35%) по сравнению со смертностью в гипо- и гиперреактивной группах (75 и 64% соответственно). Эти наши данные хорошо согласуются с V-образной зависимостью, описанной ранее радиобиологами для других показателей ([73]; Н.Г. Даренская, А.О. Короткевич, 1981). Такая зависимость может быть объяснена тем, что крайние значения показателей, характеризующие состояние той или иной системы, свидетельствуют о напряженности или слабости ее компенсаторно-восстановительных механизмов, неспособности сохранять функцию этих систем в оптимальном режиме.

Хорошо известно, что каждая функциональная система организма интегрирующая процессы более низкого уровня, имеет довольно мощные и специфические для себя резервные возможности, направленные для поддержания гомеостаза в весьма строгих пределах. Чтобы определить эти резервные возможности организма, недостаточно анализировать отклонения тех или иных показателей у здоровых животных. Безусловно, оптимальным является использование тестов, вызывающих реакцию организма на ту или иную функциональную нагрузку.

обходимо, по-видимому, раскачать систему, обеспечивающую со-  
анность гомеостаза, предъявить организму экстремальную нагрузку,  
ределить характер ответной реакции и установить корреляционную  
висимость между реактивностью и индивидуальной радиочувстви-  
льностью.

Известно, что индивидуальные различия проявляются наиболее ярко  
и анализе реакций на воздействия нерадиационных факторов, т. е.  
гда оценивается реактивность организма. Так при рассмотрении  
личных показателей, характеризующих реакцию организма в ответ  
воздействие гипоксической гипоксии, выявляется большая индиви-  
альная вариабельность по сравнению с вариабельностью показателей  
норме.

Время сохранения рефлекса дозы, мин . . .	0,5—4,5
Время восстановления рефлекса дозы, мин . . .	0,08—2,17
Коэффициент К . . . . .	0,12—15
Снижение ректальной температуры, °С . . . . .	0,2—2,5
Основной обмен:	
потребление O <sub>2</sub> , % . . . . .	2,9—7,2
выделение CO <sub>2</sub> , % . . . . .	2,3—5,1
МОД . . . . .	78—1604

Можно видеть резко выраженные индивидуальные различия по всем  
зученным показателям. Эти данные свидетельствуют о том, что предъ-  
вление организму дополнительных требований позволяет более эф-  
ективно выявлять различия в реактивности организма и его компен-  
торно-восстановительных возможностях. Приведенные данные о на-  
ичии выраженных индивидуальных различий в реактивности организ-  
а свидетельствуют также о перспективности использования этих раз-  
ичий для прогнозирования индивидуальной радиочувствительности.

П. Д. Горизонтовым и Н. Г. Даренской [19] сформулированы пред-  
авления о значении неспецифической реактивности в радиочувстви-  
ельности организма. Более того, по мнению этих авторов, можно ак-  
ивно влиять на радиочувствительность, в частности, повышать радио-  
езистентность организма, предварительно применяя физическую на-  
рузку, гипоксию, вибрацию, электромагнитные поля и другие факторы.

В ответ на действие какого-либо раздражителя в организме возни-  
ают как специфические реакции, адекватные воздействию фак-  
ору, так и неспецифические, развивающиеся фактически при любой  
трессовой ситуации.

Как известно, положение о неспецифической реакции клеток сфор-  
улировано Д. Г. Насоновым и В. Я. Александровым еще в 1940 г. Со-  
ласно этой теории, при разнообразных воздействиях на клетку, напри-  
мер, высоких температур, кислот, щелочей, наркотических веществ,  
ионизирующего излучения в ее протоплазме возникают неспецифиче-  
ские или малоспецифические изменения, т. е. "паранекроз". В основе па-  
анекротической реакции лежат необратимые изменения в клетке —

уменьшение степени дисперсности коллоидов цитоплазмы и ядра в одну сторону, освобождение из клетки ионов калия, фосфатов и накопление ионов натрия и хлора, повышение сорбционных свойств цитоплазмы

В работах Ф.З. Меерсона [60] эти представления получили дальнейшее развитие. Им показано, что при действии различных факторов внешней среды в клетках развивается однонаправленная неспецифическая реакция. Например, независимо от того, воздействует ли на организм физическая нагрузка, холод или гипоксия, происходит снижение образования АТФ в митохондриях, а далее, как следствие, увеличение активности митохондрий и всех других клеточных структур, включая механизмы направленные на устранение дефицита АТФ.

Д.С. Саркисов [80] детализировал характер изменения клеточных структур при действии факторов среды, выделив кроме неспецифической реакции и специфическую. К неспецифическим реакциям он относит следующие реакции: 1) изменение количества активно функционирующих структур; 2) интенсификацию обновления структур; 3) усиленную гиперплазию структур. Эти три реакции развиваются стереотипно независимо от вида ткани. Четвертая реакция является в известной мере специфической и заключается в адаптивной перестройке ферментной системы, направленных уже против определенного вида раздражителей.

И.Р. Петровым [69] разработана концепция о развитии общей приспособительной реакции организма при действии неблагоприятных факторов. Анализ приспособительных реакций, наблюдающихся при различных образных болезнях, а также в случаях экспериментальной патологии позволил выделить общие неспецифические приспособительные реакции, характерные для организма при действии различных сильных раздражителей. Им показано, что развивающаяся вначале наиболее динамичная общая неспецифическая приспособительная реакция возбуждения центральной нервной системы далее сопровождается усилением разнообразных вегетативных функций приспособительного характера. С возбуждением нервной системы связано также усиление функций эндокринных желез и усиление обмена веществ.

С учетом изложенного можно полагать, что в выполненных ранее исследованиях показана зависимость радиочувствительности организма от его исходной реактивности. Так, изменение общей реактивности организма с помощью акклиматизации животных к гипоксии привело к модификации его радиочувствительности [6, 11, 37]. Показана возможность влияния на радиочувствительность организма и с помощью других физических факторов среды, например постоянного или электромагнитного полей, повышенной температуры окружающей среды [39, 97-99].

Таким образом, многими исследованиями, особенно отечественными, выявлена отчетливая связь между общей неспецифической реактивностью организма и его радиочувствительностью. Зная эту зависимость, логично было исследовать возможность переноса изученно



сономерности на индивидуальную радиочувствительность. Поскольку на воздействие различных факторов внешней среды организм отвечает определенными сдвигами, которые характеризуют его реактивность, одним из возможных путей представления индивидуальной радиочувствительности организма может явиться анализ этих реакций и установление соответствующей корреляции.

В наших экспериментах в качестве функциональной нагрузки использовалась острая гипоксия (подъем животных в барокамере на высоту 11200 м). В результате проведенной работы была получена хорошая корреляция между индивидуальной радиочувствительностью показателями устойчивости животных к гипоксии по времени сохранения рефлекса позы и времени восстановления рефлекса позы (7,5 и 65,8% соответственно). Установленная зависимость позволяет нам говорить о значимости использованного подхода в оценке степени тяжести развития острой лучевой болезни у каждого отдельного животного.

При сопоставлении скорости восстановления температуры тела крысы после гипоксической пробы с их выживаемостью при кроветворной форме лучевой болезни также была получена хорошая корреляция. Крысы, у которых температура тела в течение первого часа после острой гипоксии восстанавливалась до исходного значения, оказались более радиоустойчивыми (смертность 42%), чем крысы, у которых гипотермия сохранялась в течение всего периода наблюдения (смертность 67%).

Таким образом, при использовании функциональной нагрузки и оценке специфической ответной реакции организма на нее была получена более устойчивая корреляция между специфической и неспецифической реактивностью и индивидуальной радиочувствительностью. Эти данные прямо свидетельствуют о значении уровня компенсаторно-приспособительных возможностей организма для формирования его реактивности и, следовательно, индивидуальной радиочувствительности.

Все работы были выполнены ранее в плане оценки индивидуальной радиочувствительности в условиях облучения организма в дозах, приводящих к развитию кроветворной формы лучевой болезни. Однако в настоящее время становится актуальной разработка методов оценки индивидуальной радиочувствительности при облучении организма в сверхлетальных дозах, которые вызывают развитие церебральной формы лучевой болезни.

Центральной нервной системе в развитии этой формы патологии принадлежит ведущая роль, поэтому было принято решение использовать методы, оценивающие реактивность именно этой системы, и сопоставить данные о ее реактивности с радиочувствительностью животного при облучении его в сверхлетальных дозах. Принимая во внимание особенности в клинической картине поражения при церебральной фор-

ме лучевой болезни, выбрали методику, оценивающую анализаторную деятельность. Кроме того, использовали современный методический прием (метод купулометрии), позволяющий характеризовать функциональное состояние вестибулярного анализатора. В результате было установлена обратная зависимость между радиочувствительностью кротов и чувствительностью их вестибулярного анализатора. Так, животные с более низким порогом чувствительности вестибулярного анализатора [ $(0,98 \pm 0,12)$  град/с<sup>2</sup>] проявляли большую радиорезистентность [средняя продолжительность жизни  $(29,6 \pm 3,0)$  ч]. Напротив, животные с большим порогом чувствительности вестибулярного анализатора [ $(1,41 \pm 0,13)$  град/с<sup>2</sup>] оказались более радиочувствительными [средняя продолжительность жизни  $(9,1 \pm 1,8)$  ч]. Корреляция между частотой и продолжительностью нистагма, с одной стороны, и радиочувствительностью, с другой, не было установлено.

Таким образом, получена корреляция между функциональным состоянием вестибулярного анализатора и радиочувствительностью организмов к воздействию ионизирующего излучения в дозах, вызывающих развитие церебральной формы лучевой болезни. Более радиорезистентными оказались те животные, у которых вестибулярный анализатор находился в большей функциональной готовности, т. е. фактически мог быть мобилизован в более ранние сроки на сохранение присущей этой системе функции, на стабилизацию гомеостаза организма в целом в критических условиях, каким является облучение животных в сверхлетальных дозах.

В наших экспериментах также был применен функциональный нагрузочный поведенческий тест, экологически адекватный используемому виду животных (крысам). Эта система реакций аналогична реакции освоения человеком новой обстановки и при проведении исследований на испытуемых-добровольцах относится к разряду тонких психофизиологических тестов. Поведенческую реакцию в лабиринте оценивали по частоте выборов с поворотом животного влево и вправо ("доминантный" или "субдоминантный" выбор), по числу возвратов и пересечений центральной части лабиринта, а также по некоторым другим параметрам.

При сравнении особенностей поведения крыс до облучения с результатами оценки их радиочувствительности была получена положительная корреляция продолжительности жизни после лучевого воздействия с относительной частотой субдоминантных выборов, субдоминантных по сравнению с доминантными выборами и относительной частотой пересечения центральной линии лабиринта и возвратов. Животные, у которых превалировала доминантная выборка и была большая относительная частота пересечения центральной линии, были менее радиочувствительными. Продолжительность жизни крыс, обследованных днем, положительно коррелировала с временем нахождения в тупике после первого и второго выбора с поворотом в доминантную сторону. Следовательно, малая активность животных в этот период суток способствовала выявлению

предпочтения животных к доминантному выбору (более длительному сожжению в выбранном тупике и более быстрым поворотам в доминирующую сторону). В связи с этим возрос коэффициент корреляции между показателями стратегии поведения и продолжительностью жизни животных после облучения. Крысы, у которых доминантное поведение было выраженным, оказались более радиочувствительными. Отсутствие корреляции продолжительности жизни крыс после облучения с показателями асимметрии, с нашей точки зрения, заслуживает особого внимания. Известно, что функциональная асимметрия контролируется базальными ганглиями вплоть до продолговатого мозга [106]. Отсутствие корреляции по показателям асимметрии, по-видимому, может свидетельствовать о высокой радиочувствительности этих структур мозга.

Что касается выработки стратегии поведения, то она осуществляется благодаря корковому контролю стволовых структур [107]. Получению положительную корреляцию можно связать со степенью выраженности коркового контроля выполнения моторных программ с достаточно высокой чувствительностью корковых образований ЦНС и осуществленной ролью коры головного мозга в формировании неврологического синдрома церебральной формы лучевой болезни.

Использование неадекватной функциональной нагрузки одновременно для нескольких систем организма — гипоксической гипоксии (подъем животных в барокамере на высоту 11200 м перед их облучением в дозе 200 Гр) и оценка основного обмена до и после подъема позволили изделить животных на две группы в зависимости от особенности потребления кислорода после гипоксической пробы. К первой группе были отнесены животные, у которых потребление кислорода после пробы либо не изменилось, либо уменьшилось; ко второй — крысы, у которых потребление кислорода повысилось. Такие различия в реакции на недостаток кислорода можно объяснить определенными различиями в реакциях восприятия гипоксического стимула и в реализации ответной компенсаторной реакции. Как в первом, так и во втором случаях ведущую роль, очевидно, играют определенные различия в реактивности ЦНС и гетерогенность в уровне окислительного метаболизма. Установлена определенная зависимость реакции этих групп животных на облучение. Большинство крыс, у которых основной обмен после пробы на гипоксию не изменялся или снижался (первая группа), оказались более радиорезистентными [средняя продолжительность жизни ( $69 \pm 2,4$ ) ч]. Животные второй группы, у которых отмечалось повышение потребления кислорода, проявили большую радиочувствительность [средняя продолжительность жизни ( $39 \pm 3,5$ ) ч]. При этом была получена неплохая корреляция между основным обменом после гипоксической пробы и продолжительностью жизни облученных животных (коэффициент корреляции 0,79).

Наличие корреляции, с нашей точки зрения, можно объяснить следующими двумя обстоятельствами. Во-первых, в наших опытах была специально избрана такая форма пробы на гипоксию, когда критерием реносимости острой гипоксии являлось состояние ЦНС. Следовательно от индивидуальной реактивности этой системы в определенной степени зависели и остальные специфические и неспецифические реакции организма на острую гипоксию. Во-вторых, во время гипоксии, конечно включаются механизмы так называемой острой адаптации (увеличиваются скорости фосфорилирования и сопряженности процессов окисления и фосфорилирования, уменьшается активность АТФазы в тканях, ингибируется анаэробный гликолиз и т. д.), которые направлены на сохранение кислородного гомеостаза в условиях дефицита кислорода. Следовательно, у животных в случае достаточной устойчивости ЦНС к гипоксии и активного включения механизмов острой адаптации, направленных на сохранение кислородного гомеостаза, после пробы на гипоксию основной обмен не будет существенно изменен или даже будет понижен. Проведены прямые опыты, показывающие, что у животных, устойчивых к острой гипоксии, ЦНС оказывается резистентной и к другим адекватным нагрузкам. При применении электрического раздражителя мозга показана зависимость общей длительности судорожного припадка от характера реакции на гипоксию: у высокоустойчивых к гипоксии животных длительность припадка была значительно короче, чем у низкоустойчивых крыс [6].

Учитывая изложенные выше факты и соображения, можно сделать вывод, что животные, у которых основной обмен после воздействия острой гипоксии не изменяется или уменьшается, проявляют большую радиостойчивость. И в этом случае наблюдается прямая зависимость индивидуальной радиочувствительности крыс от их неспецифической резистентности. Наличие однонаправленности в ответе организма на воздействие острой и умеренной гипоксии [7] позволяет предположить дальнейшее развитие данного метода для оценки индивидуальной радиочувствительности применительно к человеку.

Приведенные в книге материалы показали принципиальную возможность оценки индивидуальной радиочувствительности животных к воздействию ионизирующего излучения в дозах, приводящих к развитию церебральной формы лучевой болезни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев М. Д., Жданова С. М. Влияние магнитного поля в сочетании с радиацией на кровь в эксперименте // Материалы III Закавказской научной конференции патофизиологов. Тбилиси, 1972. С. 24–25.
2. Абдуллаев М. Д., Жданова С. М. К вопросу о сочетании влияния ионизирующих излучений и электромагнитных волн в эксперименте // Материалы Всесоюзного симпозиума "Влияние искусственных магнитных полей на живые организмы". Ку, 1972. С. 7–9.
3. Акоев Н. Г. Проблемы постлучевого восстановления. М.: Атомиздат, 1970. 161–164.
4. Александров С. Н., Галковская К. Ф. / Журн. общ. биол. 1957. Т. 18, № 1. 47–52.
5. Бак Ц., Александер П. Основы радиобиологии: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. г., 1963.
6. Барбашова З. И. // Докл. АН СССР. 1955. Т. 101, № 2. С. 379–381.
7. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / Под ред. В. А. Беревского. Киев: Наукова думка, 1978.
8. Богданов К. М. // Сборник рефератов по радиационной медицинской радиологии. М.: Медгиз, 1962. № 5. С. 19–20.
9. Брехман И. И., Климашевская А. В., Гоненко В. А. / Радиобиология. 1970. Вып. 1. С. 153–155.
10. Бурлакова Е. Б., Граевская Б. М., Иваненко Г. Ф. и др. // Там же. 1978. Т. 18. ш. 5. С. 655–660.
11. Васильев Г. А. / Мед. радиол. 1959. Т. 4, № 1. С. 41–44.
12. Васильев Г. А., Беляев В. А., Тиунов Л. А. / Радиобиология. 1966. Т. 6. Вып. 5. 687–689.
13. Владимирев Г. Е. Основы авиационной медицины. М–Л.: Медицина, 1939. 49–52.
14. Воккен Г. Г. Радиобиология. М.: Высшая школа, 1967. С. 82–117.
15. Волохова Н. А. // Мед. радиол. 1964. Т. 9, № 11. С. 40–45.
16. Галактионова Г. В., Стржижовский А. Д. // Космич. биол. и авиакосмич. мед. 1974. Т. 8, № 6. С. 25–28.
17. Гончаренко Е. Н., Кудряшов Ю. Б. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности. М.: Изд-во МГУ, 1980.
18. Горизонтов П. Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. М.: Медицина, 1976. С. 428–458.
19. Горизонтов П. Д., Даренская Н. Г. Значение неспецифической реактивности радиочувствительности организма // Проблемы реактивности организма в патологии. М.: Медицина, 1968. С. 38–46.
20. Горизонтов П. Д., Даренская Н. Г., Домшляк М. П., Цыпин А. Б. Общие проблемы радиочувствительности организма // Вопросы общей радиобиологии. М.: томиздат, 1966. С. 63–89.
21. Граевская Б. М. Биохимические особенности и их связь с радиочувствительностью млекопитающих // Радиэкология позвоночных животных. М.: Наука, 1978. 200–213.
22. Граевская Б. М. // Информ. бюл. радиобиол. 1967. Т. 10. С. 21–24.
23. Граевская Б. М., Золотарева Н. Н. Исследование корреляции некоторых биохимических показателей тканей с радиочувствительностью животных // Радиочувствительность нормальных и опухолевых тканей. Алма-Ата: Наука, 1974. 149–153.
24. Граевская Б. М., Нечаев И. А., Золотарева Н. Н. // Докл. АН СССР. 1969. 189, № 3. С. 655–658.
25. Граевский Э. Я. Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М.: томиздат, 1969.

26. Граевский Э. Я., Тарасенко А. Г. // Радиобиология. 1972. Т. 12. Вып С. 483–492.
27. Графов А. А. Влияние острого лучевого поражения на высшую нервную деятельность крыс // Патологическая физиология острой лучевой болезни. М.: Медина, 1958. С. 49–64.
28. Графов А. А. // Мед. радиол. 1959. Т. 4, № 5. С. 42–48.
29. Григорьев А. Ю. // *Studia biophysica*. 1981. Т. 86, № 1. С. 87.
30. Григорьев А. Ю. // Радиобиология. 1983. Т. 23. Вып. 6. С. 827–829.
31. Григорьев А. Ю. // Успехи физиол. наук. 1984. Т. 15. Вып. 3. С. 64–82.
32. Григорьев А. Ю., Салимов Р. М. // Радиобиология. 1988. Т. 28. Вып. 2. С. 27–272.
33. Григорьев А. Ю., Силин Д. Я. // Там же. Вып. 3. С. 368–371.
34. Григорьев А. Ю., Скрылев К. М. // Там же. 1983. Т. 23. Вып. 3. С. 412–414.
35. Григорьев Ю. Г. Космическая радиобиология. М.: Энергоатомиздат. 1983.
36. Григорьев Ю. Г. Физиологические механизмы реакции организма на облучение // Радиочувствительность и процессы восстановления у животных и растений. Ташкент: Фан, 1979. С. 120–122.
37. Григорьев Ю. Г., Данияров С. Б., Молдоташев Б. У. и др. // Радиобиология. 1980. Т. 20. Вып. 1. С. 114–116.
38. Давыдов-Б. И., Антипов В. В., Тихончук В. С. // Косм. исслед. 1974. Т. № 1. С. 129.
39. Давыдов Б. И., Тихончук В. С., Антипов В. В. Биологическое действие, и мирование и защита от электромагнитных излучений. М.: Энергоатомиздат, 1979.
40. Даренская Н. Г. Индивидуальная радиочувствительность и возможные пути ее предвидения // Радиационное поражение организма. М.: Атомиздат, 1976. Т. С. 138–162.
41. Даренская Н. Г., Григорьев А. Ю., Кузнецова С. С. Общность реакции организма на воздействие различных физических факторов и ионизирующего излучения как основа для прогнозирования радиочувствительности организма // Радиация и организм. Обнинск, 1984. С. 28–31.
42. Даренская Н. Г., Кознова Л. Б., Попов О. В. От радиобиологического эксперимента к человеку. М.: Атомиздат, 1976. С. 3–17.
43. Даренская Н. Г., Кузнецова С. С., Чехонадский Н. А. // Радиобиология. 1977. Т. 17. Вып. 3. С. 409–413.
44. Даренская Н. Г., Кузнецова С. С., Чехонадский Н. А. // Там же. 1978. Т. 18. Вып. 6. С. 931–935.
45. Даренская Н. Г., Правдина Г. М. БЭМ. 1968, № 4. С. 23–27.
46. Даренская Н. Г., Цыпин А. В. // Радиобиология. 1962. Т. 2, № 3. С. 468–471.
47. Домшляк М. П., Аврунина Г. А., Григорьев Ю. Г. и др. // Вестн. рентгенофизиологии. № 2. С. 3–10.
48. Дудкин А. О., Пеймер С. И., Свердлов А. Г. // Радиобиология, 1985. Вып. С. 510–514.
49. Журавлев А. И., Зубенкова С. М. // Успехи соврем. биол. 1979. Т. 87. Вып. С. 245.
50. Климова Е. Н., Алексеева О. Г. // Мед. радиол. 1960. Т. 5, № 3. С. 3–7.
51. Кознова Л. Б., Даренская Н. Г. // Радиобиология. 1973. Т. 3. Вып. 4. С. 571–575.
52. Короткевич А. О. // Там же. 1978. Т. 27. Вып. 6. С. 756–770.
53. Короткевич А. О., Григорьев А. Ю. // Там же. 1983. Т. 23. Вып. 2. С. 277–281.
54. Котляревский Л. И., Горшелева Л. Е., Хозак Л. Е. К вопросу о влиянии ионизирующего излучения // Тр. Всесоюз. конф. по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излучений в народном хозяйстве и науке. М.: Изд-во АН СССР. 1959. С. 192–196.

55. Кузьмина Т. Д., Клемпарская Н. Н. // Физико-математические и биологические проблемы действия электромагнитных полей и ионизации воздуха / Материалы всесоюзного научно-технического симпозиума. Пушчино, 1975. Т. 2. С. 94–96.
56. Ливанов М. Н. Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на звуковую систему. М.: Медгиз, 1962.
57. Лисенкова Л. Н. // Радиобиология. 1977. Т. 17. Вып. 1. С. 53–57.
58. Лошак А. Я. // Материалы конференции "Проблемы космической медицины". М.: ИМБП МЗ СССР, 1966. С. 262.
59. Мадиевский Ю. М., Хилько А. С. // Физиол. журн. УССР. 1970. Т. 16, № 1. С. 1–102.
60. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Медицина, 1973.
61. Мейерова Е. А. Совместное действие магнитного поля и радиации на число, рфологию и функцию тромбоцитов: Автореф. дис. канд. биол. наук. Красноярск, Красноярский мед. ин-т, 1971.
62. Насонов Д. Н., Александров В. Я. Реакции животного вещества на внешнее действие. М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1940.
63. Неменов М. И., Яковлева В. В. // Вестн. рентгенол. и радиол. 1940. Т. 22, № 1. С. 1–14.
64. Никонова К. В. // Гигиена труда и биологическое действие электромагнитных волн радиочастот. М.: Медицина, 1968. С. 121.
65. Новак Л. М., Поспишил М., Гошек Б. // Радиобиология. 1968. Т. 8. Вып. 1. С. 152–154.
66. Нуждин Н. И., Граевская Б. М. // Действие ионизирующих излучений на растительный и животный организмы. М.: Наука, 1965. С. 119–135.
67. Нуждин Н. И., Кузнецова Н. Н. // Там же. С. 136–146.
68. Пеймер С. И., Дудкин А. О., Большаков В. Ю. и др. Модификация эндогенной активности мозга малыми дозами ионизирующих излучений. Препринт № 1456, : Изд-во АН СССР, 1988. С. 61.
69. Петров И. Р. // Физиол. журн. 1960. Т. 46, № 10. С. 1224–1229.
70. Плющев А. К., Чехонадский Н. А., Макаров В. П. // Радиобиология. 1973. Т. 13. Вып. 6. С. 893–897.
71. Поспишил М. // Там же. 1974. Вып. 14. С. 550–554.
72. Поспишил М., Новак Л., Гошек Б. // Там же. 1964. Т. 4. Вып. 9. С. 396–401.
73. Поспишил М., Ваха И. Индивидуальная радиочувствительность, ее механизмы и проявления. М.: Энергоатомиздат, 1986.
74. Правдина Г. М. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1965. № 11. С. 88–91.
75. Правдина Г. М. Поведение живых организмов в полях ионизирующих излучений: Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 1967.
76. Пресман А. С., Левитина Н. А. // Радиобиология. 1962. Т. 2. Вып. 1. С. 170.
77. Савченко Н. Я., Шени В. И., Григорьев Ю. Г. Влияние постоянного магнитного поля различной напряженности на радиочувствительность мышей // Тезисы докладов 2-го Всесоюзного симпозиума "Магнитное поле в медицине". Фрунзе, 1974. С. 116–117.
78. Саковская М. С., Биккулов Р. И., Бронштейн И. Э. // Материалы Всесоюзного симпозиума "Теоретические и практические аспекты действия малых доз ионизирующей радиации". Сыктывкар, 1973. С. 60.
79. Самойлова Л. Г. // Мед. радиол. 1959. Т. 4, № 8. С. 14–17.
80. Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. М.: Наука, 1978.
81. Свердлов А. Г. Новые данные о действии ионизирующей радиации на центральную нервную систему // Информ. бюл. радиобиол. 1984. № 30. С. 19–20.
82. Сиротинин Н. Н. // Патол., физиол. и эксперим. терап. 1964. Т. 8, № 5. С. 2–15.
83. Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Бандман А. Л. // Вестн. АМН СССР. 1967. № 12. С. 18–24.

84. Тихончук В. С. // Косм. исслед. 1974. Т. 12. Вып. 3. С. 478.
85. Трипузова А. Н., Хайдурова И. Л. Изучение защитного действия постоянного магнитного поля // Материалы конференции молодых ученых. Саранск, 19 С. 54-55.
86. Тяжелова В. Г. // Радиобиология. 1981. Т. 21. Вып. 5. С. 444-446.
87. Уильямс Р. Биохимическая индивидуальность: Пер. с англ. М.: Изд иностр. лит., 1960.
88. Фарбер Ю. В., Григорьев А. Ю., Елфимов А. И. // Косм. биол. и авиакосм. м 1981. № 5. С. 85-76.
89. Фарбер Ю. В., Табакова Л. А. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1968. № 4. 51-53.
90. Фарбер Ю. В., Табакова Л. А., Шафиркин А. В. // Косм. биол. и мед. 19 Т. 12, № 4. С. 46-50.
91. Фннакова Г. В., Романов Г. В., Быков Э. Г., Пирузян Л. А. // Изв. АН ССР Сер. Биол. 1974, № 6. С. 913-916.
92. Хрущев В. Г., Даренская Н. Г., Правдина Г. М. // Радиобиология. 1961. Вып. С. 940-943.
93. Хрущев В. Г., Правдина Г. М., Даренская Н. Г. // Там же. 1962. Т. 2. Вып. С. 272.
94. Цыпин А. Б., Григорьев Ю. Г. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1960. № 1. С.:
95. Шапиро Н. И., Бочарова Е. М., Кузнецова Н. Н. // Докл. АН СССР. 1958. Т. 1: № 5. С. 802-805.
96. Шапиро Н. И., Кузин А. М., Нуждин Н. И. // Сборник по радиобиологии. 1 Изд-во АН СССР, 1955. С. 51-59.
97. Шейн В. И. Радиоустойчивость мышц при сочетании действия постоянно магнитного поля различной напряженности и ионизирующей радиации // Тезис докладов "Интеркосмос". Варна, 1975. С. 109-110.
98. Шейн В. И. Комбинированное биологическое действие постоянного магнитного поля и ионизирующей радиации. // Тезисы докладов 3-го Всесоюзного симпозиума "Влияние магнитного поля на биологические объекты". Калининград, 197 С. 223-224.
99. Шейн В. И. // Радиобиология. 1988. Т. 28. Вып. 5. С. 703-706.
100. Эйдус Л. Х. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность. М.: Атомиздат, 1977.
101. Audo G., Horii M., Tuchiya A. // Res. Rept. Facul. Sericult Shinshu Univ. 196 V. 10. P. 156-173.
102. Barnothy M. F., Barnothy J. M. // Nature. 1958. V. 181, N 4626. P. 1785-178
103. Barnothy M. F. // Ibid. 1963. V. 200, N 4903. P. 279-280.
104. Barnothy M. F. Biological effects of magnetic fields. N. Y., 1964. P. 127-13
105. Berlyne D. E., Slater J. // J. Comp. Physiol. Psychol. 1957. V. 50. P. 228-23
106. Denenberg V. H. // Behav. Brain Sci. 1981. V. 4, N 1. P. 1.
107. Hem A., Held R. // Biological prototypes and synthetic systems. N. Y., 1962, P.
108. Howland J. M., Thomson R. A. E., Michaelson S. M. // Biological effects of microwave radiation. N. Y.: Plenum Press, 1961. V. 1. P. 261.
109. Howland J. M., Michaelson S. M. // Industr. Med. Surg. 1964. V. 133, N 7. P. 50
110. Hug O. // Strahlentherapie, 1958. V. 106, N 1. P. 155.
111. Michaelson S. M., Thomson R. A. E., Howland J. M. // Amer. J. Physiol. 196 V. 201. P. 351.
112. Murry R., McCally M. // Bioastronautics. Data Book / Eds. D. Parker, V. West. D. C. Washington. N 4. 1972. P. 881-884.
113. Nakamura W., Sato F., Nishimoto Y. e. a. // Radiation Res. 1976. N 3. P. 500 510.
114. Novak L., Pospisil M. // Physiol. Bohemoslov. 1959. V. 8, N 3. P. 246-24
115. Novak K., Pospisil M. // Folia Biol. 1960. V. 6. N 4. P. 277-286.



16. Peters L.G., Melville G.S., Ballinger Jr. // Radiat. Res. 1967. V. 31, N 3. P. 535–
17. Pospisil M. // Folia Biol. 1962. V. 8, N 3. P. 182–185.
18. Pospisil M., Sikulova G. // Internat. J. Radiat. Biol. 1965. V. 9. P. 597.
19. Pospisil M., Vacha J. Individual Radiosensitivity, its mechanisms and manifesta-  
s. Studie Csav., 1983.
20. Sikulova G., Novak Z. // Internat. J. Radiat. Biol. 1970. V. 17, N 6. P. 587–590.
21. Strikland E., Ackerman B., Antony A. // Aerospace Med. 1961. V. 32, N 7.  
46–750.
22. Thomson R. A. E., Michaelson S. M., Howland J. W. // Radiat. Res. 1965. P. 631–
23. Thomson R. A. E., Michaelson S. M., Howland J. W. // Blood. 1966. V. 28, N 2.  
57–163.
24. Thomson R., Michaelson, Howland J. // Aerospace Med. 1967. N 3. P. 252.
25. Ueno Y. // Acta Radiol. 1971. V. 10, N 4. P. 427–432.
26. Vacha J., Pospisil M. // Med. Exptl. 1969. V. 19, N 1. P. 58–63.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Содержание	3
Глава 1. Обоснование выбора некоторых физиологических критериев индивидуальной радиочувствительности	5
1.1. Неспецифическая реактивность организма и радиочувствительность	6
1.2. Подходы к оценке индивидуальной радиочувствительности	17
Глава 2. Радиочувствительность и радиопоражаемость	25
Глава 3. Предварительная оценка индивидуальной радиочувствительности и острой форме лучевой болезни	49
3.1. Исходное функциональное состояние некоторых систем организма и индивидуальная радиочувствительность	49
3.2. Реактивность организма и индивидуальная радиочувствительность	54
Глава 4. Определение индивидуальной радиочувствительности при церебральной форме лучевой болезни	58
4.1. Оценка индивидуальной радиочувствительности по изменению основного обмена в ответ на гипоксическую пробу	58
4.2. Индивидуальная радиочувствительность и функциональное состояние вестибулярного анализатора	63
4.3. Прогнозирование исхода церебральной формы лучевой болезни по показателям исследовательского поведения у крыс	65
Заключение	68
Приложение литературы	77

1 р. 10 к.

ЭНЕРГОАТОМИЗДАТ