

JULIUSZ BOREJKO

TYPY ZABURZEŃ CZYNNOŚCIOWYCH
W NIEKTÓRYCH UKŁADACH BIOLOGICZNYCH
PO ZADZIAŁANIU PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO *

Z Zakładu Radiologii Lekarskiej AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr W. Zawadowski

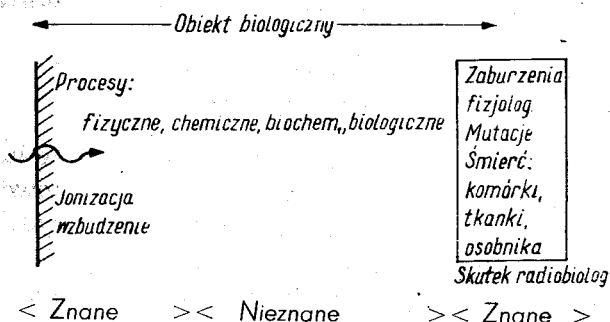
Działanie promieniowania jonizującego na ustroje żywe lub modele biologiczne jest procesem niezmiernie złożonym i stosunkowo niedoskonale poznanym. Można powiedzieć, że w długim łańcuchu wydarzeń jakie następują od chwili zadziałania energii promienistej na tkankę biologiczną tylko pierwsze i ostatnie ogniwo jest poznane dokładnie. Pierwszym ogniwem są procesy fizyczne zachodzące między kwantami promieniowań przenikliwych i atomami tkanki, ostatnim zaś ogniwem jest skutek radiobiologiczny. Długi zaś łańcuch przemian leżący między tymi dwoma ogniwami należy do dziedziny chemii, radiochemii i częściowo biologii i stanowi, jak dotychczas, żenującą lukę w naszym poznaniu działania energii promienistej na ożywioną materię [ryc. 1].

Zagadnienia, jakie wyłaniają się w czasie prac eksperymentalnych z promieniowaniem jonizującym obejmują cały szereg gałęzi wiedzy, jak fizyka, chemia, biochemia, statystyka i inne, nie mówiąc już o medycynie, w której specjalnie interesującymi działami dla badacza są fizjologia i anatomia patologiczna.

Dla wywołania określonego skutku radiobiologicznego potrzebna jest określona ilość energii promienistej. Wielkość ta jest stała dla danych warunków, w jakich bytuje dany obiekt biologiczny w chwili dokonywania eksperymentu radiobiologicznego. Jak wiadomo, ilość doprowadzonej energii promienistej do danego obiektu biologicznego nosi nazwę dawki. Współczesna ochrona radiologiczna opiera się na pewnej dawce zwanej dawką tolerancyjną lub maksymalną dawką dopuszczalną, która

* Referat wygłoszony na posiedzeniu plenarnym VII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego w Poznaniu.

w świetle obecnego stanu wiedzy w tej dziedzinie nie wywołuje szkodliwego wpływu na ustrój nawet jeśli jest on poddawany przez czas dłuższy działaniu maksymalnej dawki dopuszczalnej. Nie poruszam tutaj zagadnienia działania energii promienistej na gonady, dla których, jak wiemy maksymalna dawka dopuszczalna nie istnieje. Z pojęcia maksymalnej dawki dopuszczalnej mogłoby wynikać, że skoro ta dawka nie została przekroczona, to zarówno bezpieczeństwo ustroju jest zapewnione, jak również i jego czynność nie powinna podlegać żadnym zaburzeniom. Okazuje się jednak, że tak nie jest. Ostatnio mnożą się prace, które wykazują, że nawet w przypadku dawek niższych od przyjętych jako tolerancyjne mogą powstawać zaburzenia czynnościowe. Zaburzenia te pojawiające się w wyniku zadziałania minimalnych dawek promieniowań jonizujących



Ryc. 1. Promieniowanie jonizujące (czarny wężyk) przenika do obiektu radiologicznego. Promieniowanie to wywołuje cały szereg zjawisk, jak np. fizyczne, chemiczne, biochemiczne i biologiczne w napromienianym ciele. Dokładnie poznane są tylko początkowe i końcowe fazy działania promieniowania jonizującego. Przeważająca część zjawisk chemicznych a szczególnie biochemicznych jest ciągle jeszcze niedokładnie poznana.

mogą powstawać natychmiast lub w odległej przyszłości jako rezultat dodawania się licznych dawek minimalnych. Pierwsza grupa tych zaburzeń stanowi bezpośrednie zainteresowanie fizjologii, zaś grupa druga, należąca do tzw. późnych odczynów popromiennych dotyczy radiobiologii i higieny pracy w zasięgu działania promieniowania jonizującego.

Jednym z podstawowych zjawisk w procesie zachodzącym między energią promienistą i obiektem radiobiologicznym jest promienioczułość, którą rozumiemy jako zdolność reagowania danego obiektu biologicznego na różne wielkości dawki energii promienistej. Jak wiemy promienioczułość poszczególnych gatunków zwierząt jest bardzo różna. Jest ona także różna dla różnych tkanek tego samego ustroju. Nawet w obrębie pojedynczej komórki istnieje różna promienioczułość jej poszczególnych organelli. Ostatnio w wyjaśnieniu promienioczułości uczyniono znaczny krok naprzód i dlatego pozwolę sobie krótko zatrzymać się nad tym zagadnie-

niem. Ogólnie biorąc można powiedzieć, że poprzednie prace związane z badaniem promienioczułości zgodnie wykazywały, że stoi ona w prostym stosunku do natężenia procesów życiowych lub przemiany materii w danym obiekcie radiobiologicznym. Powołam się tutaj na znane zjawisko, że LD_{50} dla zwierząt znajdujących się w śnie zimowym, lub w hipotermii jest kilkakrotnie wyższa niż dla tych samych zwierząt w pełni ich aktywności biologicznej. Podobne obniżenie promienioczułości tkanek lub całego ustroju występuje w hipoksemii, głębokiej narkozie i **wszelkich innych** stanach wywołujących obniżenie funkcji życiowych ustroju. Przy głębszej analizie tych faktów udało się ostatnio wykryć **wspólny czynnik** warunkujący promienioczułość ustroju. Czynnikiem tym okazał się tlen. Wpływ zaś tlenu na stopień promienioczułości nazwano **efektem tlenowym**. Poznanie znaczenia nasycenia tlenem obiektu **biologicznego** przyczyniło się w znacznej mierze do zrozumienia zależności **stopnia promienioczułości** od stanu czynnościowego ustroju. Fakt ten stał się **podniętą** do licznych prac, które w głównej mierze dążyły do **sztucznej zmiany** promienioczułości w kierunku osłabienia lub wzmoczenia jej.

Technika związana ze stosowaniem minimalnych dawek w celach doświadczalnych jest prosta w swej zasadzie, lecz wymaga starannego przygotowania dozymetrycznego, gdyż niedokładności w fizycznym pomiarze dawki pozbawiają prace eksperymentalne zasadniczego postulatu jakim jest odtworzenie doświadczenia.

W pracach tych stosuje się bądź napromienianie zewnętrzne przy pomocy aparatury rentgenowskiej lub telegammaaparatury, bądź wprowadza się ściśle określoną aktywność odpowiedniego izotopu do ustroju, tkanki lub nawet pojedynczej komórki. W niektórych doświadczeniach wykonywanych na poszczególnych komórkach ilość doprowadzonej energii jest tak mała, że może ona być mierzona liczbą lub gęstością jonizacji wywołanej przez pojedynczą cząstkę elementarną. W zależności od rodzaju eksperymentu używane są różne rodzaje promieniowań, jak promienie X, γ , α , lub β . Neutrony używane są w stosunkowo nielicznych pracach doświadczalnych.

Stosunkowo liczne prace poświęcone są działaniu promieniowania jonizującego na mięsień. Źródłem energii w tych doświadczeniach był radon, promienie X lub γ . Na szczególną uwagę zasługują tutaj prace *Szytowej* i *Mużajewa*. Prace te dotyczą przemiany materii, oddychania i powstawania ciepła w mięśniu izolowanym pod wpływem promieniowania. Doświadczenia wyżej wymienionych autorów wykazały, że małe dawki radonu wywoływały uszkodzenie mięśnia, charakteryzujące się wzrostem intensywności oddychania. Zmiany te narastały ze wzrostem dawki i **nosiły** nieodwracalny charakter. Znacznie słabsze działania wykazywały promienie X lub γ , co jest zrozumiałe, gdyż jonizacja **specyficzna**

i względna skuteczność radiobiologiczna promieniowania radonu jest dziesięciokrotnie wyższa niż promieniowania X. Promieniowanie jonizujące wywołuje znaczne podwyższenie powstawania ciepła w mięśniu i podobnie jak poprzednie zjawisko jest wynikiem wzmożenia procesów utleniania w mięśniu. Na ogół stwierdza się prostą zależność między ilością dostarczonej energii i stopniem uszkodzenia.

Interesujące są zmiany promienioczułości mięśnia w zależności od T° (temperatury). Jeśli w $T^\circ = a^\circ$ pewna ilość promieniowania wywołuje skutek W , to podwyższenie ciepłoty wywołuje zwiększenie promienioczułości, gdyż mniejsza ilość promieniowania wywołuje skutek W . I odwrotnie, jeśli T° mięśnia zostanie obniżona poniżej a° , to promienioczułość mięśnia ulega zmniejszeniu, tzn. że dla osiągnięcia tego samego skutku W należy doprowadzić znacznie większe ilości energii niż w przypadku temperatury równej a° . Zjawisko to, polegające na zmianie promienioczułości w zależności od ciepłoty, jest typowym przykładem efektu tlenowego.

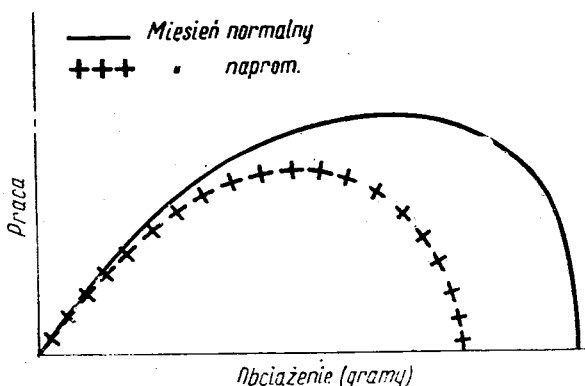
Wyrazem uszkodzenia popromiennego mięśnia jest znaczne obniżenie zdolności do wykonywania pracy. Szczególnie wyraźną staje się utrata zdolności mięśnia do wykonywania pracy przy większych obciążeniach, przy obciążeniach mniejszych obniżenie zdolności do pracy jest mniejsze (ryc. 2).

Szczególnie liczne prace poświęcone były badaniu promieniowania jonizującego na ośrodkowy układ nerwowy i nie sposób jest przedstawić bardziej wyczerpujące wyniki tych prac. W tym typie badań posługiwano się bardzo różnorodną techniką z użyciem całego szeregu promieniowań. Napromienianie mózgu niewielkimi dawkami wywołuje zaburzenia miejscowe i obwodowe, czyli odległe. Zaburzenia obwodowe obejmują swoim zasięgiem cały ustrój interferując niemal ze wszystkimi jego czynnościami i charakteryzują się przede wszystkim zaburzeniami korelacji między-narządowej.

Należy zauważyć, że bardzo liczne prace poświęcone wpływowi promieniowań jonizujących na ośrodkowy układ nerwowy często wykazywały sprzeczne ze sobą rezultaty. Przyczyną tego były rozmaite techniki, a przede wszystkim różne ilości doprowadzonej energii promienistej z powodu niedokładności i trudności dozymetrycznych. Dzięki zastosowaniu izotopów promieniotwórczych i starannej technice dozymetrycznej okazało się, że istnieje dość wyraźna zależność między ilością doprowadzonej energii a typem reakcji ze strony centralnego układu nerwowego. Na szczególną uwagę tutaj zasługują prace *Durmiszjana*.

Badacz ten wprowadził minimalne ilości promieniotwórczego sodu (^{24}Na) w ilości 0,25 microcurie oraz 50 micrograma pewnego związku chemicznego zwierzętom doświadczalnym (szczury). Zarówno samo wprowadzenie sodu promieniotwórczego jak i wprowadzenie samego związku chemicz-

nego nie wywoływały jakichś większych zmian w okresie utajonego działania odruchu. Jeśli jednak oba wspomniane środki zostaną wprowadzone zwierzęciu jednocześnie, to utajony okres odruchu ulegał wyraźnemu skróceniu. Z chwilą więc jednoczesnego wprowadzenia obu czynników, z których każdy oddzielnie nie wywoływał jakichś wyraźnych zmian, dochodzi do nowego typu reakcji radiobiologicznej i do zmienionego oddziaływania ustroju na bodziec. Mamy tutaj do czynienia z typowym synergizmem. Podobnie typowym synergizmem jest działanie promieniowania jonizującego i ultrafioletowego na szybkość podziału *vicia faba*.



Ryc. 2. Zdolność wykonywania pracy przez mięsień normalny i napromieniony. Przy małych obciążeniach zdolność do wykonywania pracy mięśnia nienapromienionego i napromienionego jest mniej więcej taka sama. Przy wzroście obciążenia sprawność mięśnia napromienionego jest wyraźnie mniejsza.

Wyciągając bardziej ogólny wniosek z powyższego należy stwierdzić, że obowiązujące wielkości maksymalnych dawek dopuszczalnych izotopów lub promieniowania X są wielkością względną i w przypadku zaistnienia synergistycznego bodźca dodatkowo dawki niższe od maksymalnie dopuszczalnych mogą wywołać takie lub inne zaburzenia czynnościowe. Dlatego rozpatrując zagadnienia maksymalnej dawki dopuszczalnej musimy odnosić ją do pewnych ściśle określonych warunków w jakich bytuje w danej chwili ustrój poddawany napromienianiu. Wykrycie dodatkowych czynników zmieniających promienioczułość układów biologicznych stanowi bardzo interesujące zagadnienie jako uzupełnienie do obecnie obowiązujących maksymalnych dawek dopuszczalnych.

W radiobiologii prawo Bergonié i Tribondeau posiada od szeregu lat ustaloną pozycję. I jakkolwiek istnieją pewne wyjątki nie podlegające temu prawu, to jednak w ogólnych zarysach większość procesów związanych z oddziaływaniem obiektu biologicznego na energię promienistą jest zgodna z tym prawem. Jak wiadomo prawo to mówi, że komórki

mniej zróżnicowane są bardziej wrażliwe na promieniowanie niż komórki o wysokim stopniu zróżnicowania.

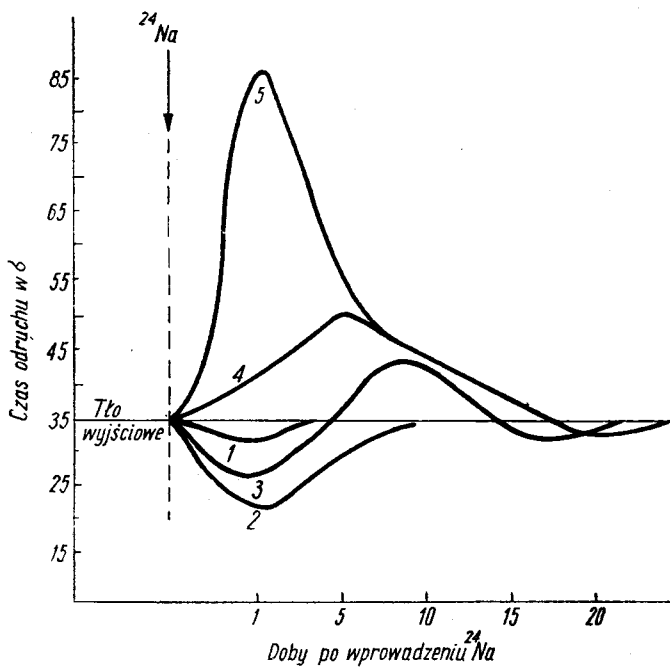
Uważano do niedawna, że tkanka nerwowa będąca wysokozróżnicowaną tkanką ustrojową jest, zgodnie z prawem Bergonié i Tribondeau, stosunkowo mało wrażliwa na napromienianie. Istotnie tak jest jeśli za podstawę oceny promienioczułości przyjmiemy zmiany morfologiczne w tkance nerwowej. Jednak jeśli jako kryterium oceny działania promieniowania jonizującego przyjmiemy zaburzenia czynnościowe, to okazuje się, że tkanka nerwowa jest jedną z najbardziej wrażliwych tkanek. Wysoka czynnościowa promienioczułość tkanki nerwowej ujawniła interesujący fakt istnienia dwojakiego rodzaju promienioczułości obiektów biologicznych. Okazuje się, że istnieje bardzo szeroka granica między dawkami wywołującymi zmiany morfologiczne i zmiany czynnościowe. Oczywiście nie wszystkie układy biologiczne posiadają tak szerokie granice między dawkami wywołującymi zmiany czynnościowe i zmiany morfologiczne. Zjawisko to jednak szczególnie jaskrawo występuje w przypadku tkanki nerwowej, w której niewielkie ilości energii promienistej wywołują zmiany czynnościowe i dopiero stosunkowo bardzo znaczne ilości promieniowania powodują powstawanie zmian morfologicznych. Nie trudno zrozumieć kliniczne i fizjologiczne znaczenie tego faktu jeśli się weźmie pod uwagę rolę jaką spełnia centralny układ nerwowy w korelacji międzynarodowej. We wczesnych okresach radiobiologii kiedy wskutek ograniczeń technicznych zwracano przede wszystkim uwagę na zmiany natury morfologicznej wywołane przez promieniowanie jonizujące przyłgnęło do tkanki nerwowej miano tkanki promieniod odpornej. Współczesna radiobiologia przesunęła punkt ciężkości swoich zainteresowań w kierunku badania zmian czynnościowych powstających pod wpływem promieniowań jonizujących.

Tego rodzaju badania wymagają stosowania specjalnych technik i idealnym źródłem promieniowania stały się izotopy promieniotwórcze wprowadzane doustrojowo. Izotopy umożliwiają stosowanie minimalnych dawek i obliczanie dawek pochłoniętych w tkankach daje się przeprowadzić z wielką dokładnością.

Liczne badania przeprowadzone przez *Godina* i *Gorszkowa* wykazały, że istnieje ścisła zależność między wielkością dawki ^{24}Na , a czasem okresu utajonego odruchu bezwarunkowego u szczurów. Zmiany te w postaci wydłużenia lub skrócenia wspomnianego czasu powtarzały się z wielką prawidłowością. Wyniki badań tych autorów przedstawione są na ryc. 3.

Następowo przeprowadzone badania działania minimalnych dawek na zwierzęta doświadczalne wykazały, że istnieją ściśle określone dawki wywołujące pobudzenie lub zahamowanie pewnych procesów biologicznych (tab. 1).

	Ilość ^{24}Na na szczura	Dawka w f. r. r.
1.	1 μc	0.094
2.	50 μc	4.700
3.	250 μc	16.300
4.	2 mc	112.000
5.	10 mc	560.000



Ryc. 3. Zależność czasu okresu utajonego odruchu bezwarunkowego u szczura od dawki ^{24}Na . Dawka w f. f. r. oznacza dawka w fizycznych równoważnikach Roentgena. Z ryciny wynika, że w zależności od wielkości dawki może dojść do skrócenia lub wydłużenia odruchu, przy tym działanie promieniowania jonizującego nosi w większości przypadków dwufazowy charakter (skrócenie i po pewnym czasie wydłużenie odruchu) wg Durmiszjana.

Tabela 1 rzuca jaskrawe światło na znaczne wahania promienioczułości rozmaitych narządów i tkanek. Ponadto cały szereg układów biologicznych wykazuje wahania in plus i in minus w zależności od wielkości podanej dawki. Wypływa stąd wniosek, że skutek radiobiologiczny może poddawać się regulacji w dość szerokich granicach. Jeślibyśmy śledzili powstawanie powyższych zmian jako funkcję czasu to okazałyby się, że

dla różnych tkanek, czy narządów zmiany czynnościowe powstają w bardzo szerokim przedziale czasu od chwili podania izotopu.

Zatrzymajmy się jeszcze krótko nad zagadnieniem zachowania się krwi pod wpływem niewielkich ilości promieniowania jonizującego. Zagadnienie to posiada dość duże znaczenie, gdyż od dawna przyjęło się u nas branie pod uwagę obrazu krwi jako wskaźnika przewlekłej lub zawodo-

Tabela 1

Wskaźnik	Dawka progowa	
	mc	f. r. r. * 6 dni
Króliki 3 kg		
Całość białek surowicy krwi	5.00	39.50
Azot resztkowy	1.00	8.40
Cholinesteraza	1.00	8.40
Przenikliwość skóry	0.50	4.40
Morfologia krwi		
Leukocyty		
pobudzenie	0,25	2,30
zahamowanie	1,00	8,40
Reticulocyty		
pobudzenie	0,25	2,30
zahamowanie	1,00	8,40
Adrenalinopodobne ciała krwi	0,25	2,30
Szczury (250 g)		
Ciśnienie tętnicze	0,10	7,60
Odruchy warunkowe		
stymulacja	0,001	0,09
zahamowanie	1,00	70,00
Psy		
Wydzielanie moczu		
filtracja	1,00	1,15
resorbcja	1,00	1,15

* f. r. r. oznacza fizyczny równoważnik Roentgena.

wej ekspozycji na promieniowanie. Obecnie, wskutek coraz szerszego stosowania energii promienistej, zagadnienie to ulega ponownemu zaktualizowaniu, gdyż liczba osób stykających się ze źródłami energii promienistej wzrasta i będzie wzrastała nadal w szybkim tempie. Zauważmy jeszcze, że w medycynie ustalił się pogląd, że tzw. dawki diagnostyczne (lub wskaźnikowe) izotopów nie mają większego wpływu na tok procesów fizjologicznych w ustroju i dlatego te dawki mogą odzwierciedlać przebieg studiowanego procesu fizjologicznego w ustroju bez wpływania na bieg tego procesu. Jednak okazuje się, że dawka wskaźnikowa nie jest obojętna

dla ustroju, gdyż wywołuje ona pewne zaburzenia w toku procesów fizjologicznych w ustroju i dlatego nie może być uważana za nieszkodliwy wskaźnik odzwierciedlający tok fizjologiczny zjawiska badanego w ustroju.

Wprowadzenie nieznacznych ilości promieniotwórczego żelaza (^{59}Fe), strontu (^{89}Sr) i kobaltu (^{60}Co) królikom i szczurom wywołuje zdecydowane zmiany ze strony krwi. Jakkolwiek działanie powyższych izotopów na krew posiada nieco odmienny charakter co do natężenia reakcji i czasu jej trwania, tym niemniej dadzą się bez trudu wyłowić pewne wspólne objawy ze strony krwi. Najogólniej biorąc reakcje te przebiegały w sposób następujący:

Natychmiast po wprowadzeniu izotopu stwierdzało się podwyższenie liczby leukocytów osiągające maksimum w końcu drugiego dnia od chwili podania izotopu. Następnie liczba ta ulegała stopniowo zmniejszeniu nie osiągając jednak wartości wyjściowych. Mniej więcej około piątego dnia po podaniu izotopów następowała ponowna fala podwyższonych wartości leukocytów. Wartości te utrzymywały się stosunkowo długo i dopiero 15 dnia (po podaniu izotopów) liczba leukocytów powracała do normy. Zmiany ze strony układu czerwokrwinkowego nie wykraczały poza granice wahań fizjologicznych. Kontrolna grupa zwierząt otrzymująca nieradioaktywne roztwory nie wykazywała jakichś uchwytnych zmian ze strony układu białokrwinkowego. Jedynie nieradioaktywny kobalt powodował zwiększenie szeregu czerwokrwinkowego. Szczególnie ciekawie zachowującą się frakcją białokrwinkową w powyższych doświadczeniach były limfocyty. Po wprowadzeniu promieniotwórczego żelaza i strontu stwierdzano u zwierząt doświadczalnych natychmiastowy spadek limfocytów o 1000 do 1200 poniżej normy wyjściowej. Następnie limfocyty wracały do wartości wyjściowych po upływie 2 do 3 dni. Zupełnie odwrotnie jednak zachowywały się limfocyty po podaniu promieniotwórczego kobaltu. Spostrzegano wówczas podwyższenie ich wartości, w drugim zaś dniu osiągały one wartości wyjściowe i dopiero po kilku dniach powracały do normy.

Pozwoliłem sobie zatrzymać się nieco dłużej na wynikami powyższych doświadczeń, gdyż w tym przypadku mamy do czynienia z bardzo skomplikowanym typem reakcji. Wniosek, który się nasuwa z powyższych danych jest ten, że nawet bardzo małe dawki (wskaźnikowe lub diagnostyczne) wywołują zdecydowane zaburzenia w procesach fizjologicznych wychodzących daleko poza zwykłe wahania fizjologiczne.

Należy stwierdzić, że pomimo dalszego bardzo znacznego zainteresowania badaczy zmianami morfologicznymi występującymi w wyniku działania energii promienistej w radiobiologii zaznacza się i ugruntowuje nowy kierunek badawczy, w którym po zastosowaniu minimalnych da-

wek (przyjmowanych dotychczas za nieszkodliwe) bada się zmiany czynnościowe w napromienianym obiekcie.

Nagromadzone doświadczenie wykazuje, że nawet niewielkie dawki promieniowania jonizującego mogą wywołać zdecydowane odchylenia, wykraczające poza wahania w granicach fizjologicznych.

Adres: Warszawa 92, ul. Rosnąca 6

PIŚMIENNICTWO

1. *Durmiszjan M. G.*: Med. Radioł. Moskwa, 1960, 345.
2. *Hornykiewytsch Th.*: Probleme und Ergebnisse aus Biophysik und Strahlentherapie. Veb. Georg Thieme, Leipzig, 1956, 23.
3. *Kawieckaja i wsp.*: Med. Radioł Moskwa, 1960, 360.
4. *Mużejew W. A.*: Wlijanije izłuczenija radona na ciepłobrazowanie nachodiaszczajsia w pokoje myszcy liaguszki, Medgiz, 1965, 78.
5. *Mużejew W. A.*: Woprosy Radiobiol. Medgiz, 1956, 69.
6. *Niggli Fr.*: „Strahlenbiologie” Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959, 1.
7. *Nikitin I. A.*: Wwiedienije w radiobiologiju, Kijów, 1958, 126.
8. *Szitowa Z. I.*: Woprosy Radiobiologii, Medgiz, 1956, 51.

Otrzymano: 22. 12. 1960.

Adres autora: Warszawa 92, ul. Rosnąca 6.