

ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КУРС ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Обсуждено на заседании кафедры
протокол № от “.....”.....2005 г.

Л Е К Ц И Я

ПО ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

для студентов 4-го курса факультета медицинских сестер с высшим образованием

Т е м а : РАДИОБИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Время 90 мин.

г.Гродно, 2005 г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ:

сформировать у студентов знания о биологическом действии ионизирующего излучения на организм человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучевые поражения при общем и местном облучении (диагностика, профилактика и лечение) // Учебно-методическое пособие для студентов. Гродно, 2000. - 31с.
2. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. - М.: Медицина, 1992.
3. Practical Radiation technical manual. Health effects and medical surveillance. -Vienna; JAEA, 1998. - 63 p.

Материальное обеспечение

1. Слайды: клиническая радиология. Ч. 1-2.
2. Таблицы: этапы взаимодействия ионизирующих излучений с облучаемым веществом.

РАСЧЕТ УЧЕБНОГО ВРЕМЕНИ

№ п/п	Перечень учебных вопросов	Время в минутах
1	Введение	8
2	Физические свойства различных видов излучения	15
3	Биологическое действие ионизирующего излучения	30
4	Радиочувствительность клеток, органов, тканей	15
5	Модификация радиочувствительности	20
6	Заключение	2

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕКЦИИ

1 ВВЕДЕНИЕ

- 1.1 Радиобиология- дисциплина, изучающая действие ионизирующего излучения на организм человека.
- 1.2 Краткая история возникновения и развития радиобиологии.

Демонстрационный материал

Слайд № 1: портрет А.Беккереля, портрет В.К. Рентгена

Слайд № 2 : портрет Ф. Кюри, портрет И. Кюри

2 ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ИЗЛУЧЕНИЙ

- 2.1. Излучение, образующее при взаимодействии с веществом электрические заряды разных знаков, называется ионизирующим:
 - электромагнитные ионизирующие излучения (рентгеновские, тормозное);
 - корпускулярное ионизирующее излучение (электронов, протонов, дейтронов, альфа-частиц, пи- мезонов, нейтронов).
- 2.2. Свойства и природа альфа-, бета- и гамма- излучений:
 - природа излучений;
 - скорость;
 - энергия;
 - проникающая способность (в воздухе, в тканях);
 - плотность ионизации в тканях;

2.3 Источники ионизирующих излучений

- генерирующие;
- радионуклиды.

3 БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

3.1 Основные особенности биологического действия ионизирующего излучения:

- основной радиобиологический парадокс;
- скрытый характер из-за отсутствия специфических рецептов, латентного периода;
- возможность беспорогового эффекта;
- нарушение механизмов, обеспечивающих стационарное состояние биологических систем.
- особенности действия радиации у детей.

3.2 Стадии лучевого поражения:

- физическая;
- первичные радиационно-химические реакции;
- нарушение биохимических процессов в клетке;
- поражение клеток;
- поражение целостного организма.

3.3 Критические структуры при действии радиации:

- Д Н К ;
- мембраны;

3.4 Критические постлучевые процессы:

- деградация ДНК;
- образование липидных перекисей;
- автолиз белков.

3.5 Цитокинетические препараты в постлучевом периоде:

- интерфазная и постмитотическая гибель клеток;
- сублетальные;
- потенциально-летальные;
- летальные поражения клеток.

4 Радиочувствительность клеток, органов, тканей.

Индивидуальные, возрастные различия в радиочувствительности.

5. Модификация радиочувствительности:

- фазы клеточного цикла;
- кислородный эффект;
- метаболическая активность;
- температура.

6. Заключение: подчеркивается практическая значимость знаний, особенностей действия ионизирующих излучений на организм человека.

ТЕКСТ ЛЕКЦИИ

В живой природе не существует феномена, не подверженного модифицирующему воздействию ионизирующих излучений, так как энергия их всегда превосходит энергию внутримолекулярных и межмолекулярных связей.

Основной радиобиологический парадокс состоит в большом несоответствии между ничтожной величиной поглощенной энергии и крайней степенью выраженности реакций биологического объекта вплоть до летального эффекта.

Облучение в дозе 1000 рад (10 Гр) убивает всех млекопитающих. Если условно перевести эту энергию в тепловую, то окажется, что организм человека нагреется лишь на

0,001°C, т.е. меньше, чем от стакана выпитого горячего чая. Причина того, почему ничтожное количество поглощенной в организме энергии приводит к катастрофе, составляет загадку основного радиобиологического парадокса, раскрытие ее могло бы решить основные задачи радиационной медицины.

Альфа-излучение представляет собой поток ядер атомов гелия. Ожогов неповрежденной кожи альфа-излучением не бывает. Даже слизь роговицы, слизистых оболочек защищает от воздействия альфа-частиц. При приеме внутрь он практически не всасывается при неповрежденной слизистой желудочно-кишечного тракта, выделяется с калом и не облучает в значительной степени слизистую.

Альфа-излучатели опасны при вдыхании, так как альвеолы не имеют защитного слоя. Если происходит их диффузия в кровь, возможно развитие острой лучевой болезни, вследствие высокой ионизирующей способности с образованием нескольких десятков тысяч пар ионов на одну частицу (от 20000 в начале пробега до 80000 в конце).

Принципы защиты. При работе с альфа-излучателями надо предотвратить их поступление во внутреннюю среду организма, в основном, путем защиты органов дыхания марлевой повязкой, респиратором, противогазом, изолирующим костюмом и другими средствами.

Бета-излучение.

Существует 2 разновидности бета-частиц: электроны (e^-) и позитроны (e^+). Они различаются зарядом, в остальном их свойства схожи. Источники бета-излучения:

1. Радиоактивные вещества - бета-излучатели. При естественном распаде излучают электроны или позитроны.
2. Бетатроны. Приборы, которые излучают электроны.

При электронном распаде ядро испускает электрон, и при этом возникает ядро нового элемента с порядковым номером большим на единицу при практически неизменном массовом числе.

Вылет электронов сопровождается выбросом нейтрино (ν) - элементарной частицы с массой, равной $1/2000$ массы покоя электрона.

Позитронный распад наблюдается у некоторых искусственных радионуклидов.

При позитронном распаде порядковый номер распадающегося атома уменьшается на единицу, а масса практически не изменяется. Спектр энергии позитронного излучения непрерывен.

К-захват представляет собой захват ядром электрона с К-орбиты (ближайшая к ядру электронная оболочка).

Позитронный распад и К-захват - конкурирующие процессы. Если возможно испускание позитрона, то возможен и процесс К-захвата. При К-захвате из ядра вылетает нейтрино, и возникает характеристическое рентгеновское излучение.

Энергия бета-излучения меньше, чем у альфа-излучения, и составляет 10-100 килоэлектрон-вольт (кэВ). При прохождении β -частиц через вещество имеют место упругие и неупругие взаимодействия с атомами поглощающей среды. Упругие взаимодействия заключаются в том, что сумма кинетических энергий взаимодействующих частиц остается неизменной после взаимодействия. При неупругом взаимодействии часть энергии взаимодействующих частиц передается образовавшимся свободным частицам или квантам (неупругое рассеяние, ионизация и возбуждение атомов, возбуждение ядер, тормозное излучение). Бета-излучение обладает в 1000 раз меньшей удельной плотностью ионизации при сравнении с альфа-излучением такой же энергии (несколько десятков пар ионов на микрометр пробега). При торможении электронов в веществе возникает тормозное рентгеновское излучение.

Проникающая способность бета-частиц больше, чем у альфа-частиц, а заряд и масса меньше. По воздуху бета-частицы распространяются до нескольких метров, в биологических тканях до нескольких сантиметров. Проникающая способность в биологическом материале β -излучения с энергией 2-5 МэВ равна 1-2,5 см. В таблице 2 представлена длина пробега β -частиц в зависимости от энергии и плотности среды.

Таблица 2.

Максимальный пробег β -частиц в различных средах.

Энергия β -частиц, МэВ	Воздух, м	Алюминий, мм	Мягкая биологическая ткань, мм
0,01	0,00229	0,00127	0,00247
0,05	0,0394	0,0212	0,0431
0,10	0,130	0,0693	0,143
0,25	0,747	0,304	0,638
0,50	1,601	0,837	1,77
0,75	2,746	1,437	3,04
1,00	3,936	2,059	4,38
2,0	8,732	4,593	9,84

Бета-частицы имеют малую массу и при столкновении с другими элементарными частицами отклоняются, их путь извилист. Любые ткани поглощают бета-частицы. У пострадавших в результате чернобыльской аварии не было выявлено ожогов стоп, так как обувь эффективно поглощает бета-излучение. Без защиты бета-частицы могут проникать до росткового слоя кожи и поражать его. Ожоги, как правило, поверхностные, 1-2 степени. При внешнем облучении костный мозг не повреждается, и депрессии кроветворения, как правило, не наблюдается.

Принципы защиты от бета-излучения. Основная задача защитить от поверхностного облучения кожу и видимые слизистые. Должно быть меньше открытых частей тела. Безопасным расстоянием при работе с β -источниками считается максимальный пробег β -частиц в воздухе. На практике защита от β -частиц осуществляется с помощью специальных экранов из веществ с малым атомным номером (Z): плексиглаз, стекло, алюминий, резина и др. Выбор материала с малым значением Z обусловлен тем, что интенсивность тормозного излучения, возникающего в материале экрана, пропорциональна Z.

Толщину защитного экрана выбирают равной длине максимального пробега β -частиц в материале экрана. Толщина экрана из алюминия более 5 мм практически достаточна для защиты от β -излучения всех радиоизотопов. Однако при активности источника β -излучения порядка сотен милликюри возникает необходимость расчета защиты от тормозного излучения. Сухие хлопчатобумажные ткани защищают кожу не хуже, чем резина, мокрые пропускают бета-излучение. Необходимо защитить органы дыхания. Сложенный вчетверо носовой платок защищает в 8 раз, респиратор - в 100 раз.

При эксплуатации ускорителей электронов расчет защиты проводят по тормозному излучению, возникающему при бомбардировке мишени электронами.

Протоны.

Протоны (p) имеют массу, равную 1 а.е.м., заряд +1. Протоны являются составной частью космического излучения, однако, в основном, поглощаются атмосферой. Протоны образуются также на ускорителях тяжелых заряженных частиц промышленного и

медицинского назначения типа синхроциклотрона. Ускоритель протонов представляет собой сложное инженерное сооружение. Двигаясь по спирали в однородном магнитном поле, протоны достигают больших энергий. Их пробег в воздухе достигает десятков метров.

Длину пробега протонов и место их остановки в тканях пациента регулируют с помощью выбора толщины тормозящего фильтра, который изменяет энергию пучка. Это позволяет формировать пучок протонов с необходимыми лечебными свойствами. Протоны постепенно теряют свою энергию при столкновении с ядрами атомов и внешними электронами в результате упругого и неупругого рассеяния, возбуждения и ионизации атомов среды. Так как масса протонов, как и масса альфа-частиц, значительно превышает массу электронов атомов, с которыми они соударяются, их траектория почти прямолинейна до конца пробега.

Пробег протонов с энергией 120 и 140 МэВ в мягких тканях составляет соответственно 11 и 14 см. Пробег протонов в алюминии для энергии 1 МэВ составляет 0,013 мм, для 3-0,08 мм, для 10-0,63 мм.

Ионизирующая способность пучка протонов резко возрастает в конце пробега (пик Брегга). Это позволяет подвести высокую дозу к облучаемой опухоли (до 100-200 Гр) без существенного облучения здоровых тканей. Ускорители протонов позволяют облучать строго ограниченные объемы тканей от 1 см³ и более.

Нейтроны.

Нейтроны (n) имеют массу, равную 1 а.е.м., заряд 0. Источник нейтронного потока - цепные ядерные реакции (ЦЯР). Эти реакции идут на солнце и дают солнечную энергию. Нейтроны доходят от солнца до верхних слоев атмосферы земли и поглощаются парами и воздухом. В обычных условиях человек не подвергается воздействию нейтронов. Нейтроны возникают при ядерном взрыве, вызывают тяжелое поражение, хотя действие длится секунды. Нейтроны поддерживают ЦЯР в ядерных реакторах, где их удерживают отражателями, чтобы они не выходили из активной зоны.

Энергия нейтронов колеблется в очень широком диапазоне. По энергии нейтроны условно делят на следующие группы:

- Медленные нейтроны подразделяются на холодные (с энергией менее 0,025 эВ), тепловые (с энергией от 0,025 до 0,5 эВ) и надтепловые (с энергией выше 0,5 эВ). В поглощающей среде обычно наблюдается реакция захвата медленных нейтронов.
- Резонансные нейтроны наблюдаются в области энергий от нескольких эВ до 100-500 эВ. Такие нейтроны могут поглощаться только тяжелыми ядрами (Аи, U и др.)
- Промежуточные нейтроны имеют энергию от 0,5 кэВ до 0,5 МэВ. Для них наиболее типичным процессом взаимодействия с веществом является упругое рассеяние.
- Быстрые нейтроны с энергией от 0,5 до 20 МэВ характеризуются как упругим, так и неупругим рассеянием и возникновением ядерных реакций.
- Очень быстрые нейтроны с энергией 20-300 МэВ отличаются ядерными реакциями с вылетом большого числа частиц.
- Сверхбыстрые нейтроны с энергией более 300 МэВ отличаются слабым взаимодействием с ядрами (прозрачность ядер для сверхбыстрых нейтронов) и появлением "реакции скалывания", в результате которой бомбардируемое ядро испускает несколько осколков.

В ускорителях нейтронов создаются пучковые потоки. Пучки нейтронов с энергией 10-15 МэВ имеют максимум ионизации непосредственно на поверхности тела. Энергия определяет проникающую способность. Нейтроны не имеют заряда, проникают вглубь атома и взаимодействуют непосредственно с ядрами. Проникающая способность в

биологическом материале нейтронов с энергией 14 МэВ составляет 10 см. Содержащие водород соединения хорошо поглощают нейтроны. Нейтрон имеет массу, равную массе протона, поэтому при столкновении с водородом наблюдается эффект равных шаров (упругое рассеяние). Нейтрон передает протону половину энергии, последний (протон отдачи) начинает двигаться и ионизировать другие атомы.

При столкновении нейтрона с крупными ядрами наблюдается эффект отражения (неупругое рассеяние). При этом часть энергии нейтрона возбуждает ядро отдачи, которое переходит в стабильное состояние, излучая гамма-квант. При определенных условиях нейтроны могут поглощаться ядрами (радиационный захват), переводя их в возбужденное состояние, и вызывать ЦЯР (деление или синтез ядер).

Нейтроны способны вызывать наведенную активность, превращая нерадиоактивные атомы в радиоактивные. Они могут образовывать радиоактивные золото, железо и др. Наводиться могут все металлы (золотые зубы, кольца, расчески). Описан ожог языка от прилегающей коронки зуба после облучения нейтронами. По степени наведенной активности физики могут определить дозу облучения. Нейтронная бомба была создана как противотанковое оружие, так как наводит радиоактивность. Это самая дорогая бомба, сейчас ее производство прекращено.

Биологические эффекты нейтронов. Воздействие кратковременно. Так как нейтроны имеют высокую проникающую способность, характерно повреждение кроветворной ткани. Большую дозу получает часть тела, повернутая к источнику, и на стороне поражения наблюдается краснота кожи. В случае неравномерного поражения прогноз по кроветворению благоприятный, так как костный мозг сам себя пересадит в пораженные участки, и трансплантация костного мозга не требуется.

Защита от нейтронного излучения основывается на поглощении тепловых и медленных нейтронов, поэтому быстрые нейтроны должны быть замедлены. Нейтроны замедляются в результате упругого и неупругого рассеяния, переходя в тепловое равновесие с окружающей средой. При этом возникает захватное γ -излучение, которое необходимо учитывать при расчете защиты. Быстрые нейтроны наиболее эффективно замедляются веществами с малым атомным номером. К таким материалам относятся водородсодержащие вещества: вода, тяжелая вода, парафин, полиэтилен, пластмассы, бетон. У свинца меньшая защитная эффективность от нейтронов. Для эффективного поглощения тепловых нейтронов используют материалы, которые имеют большое сечение поглощения (соединения с бором - борная сталь, борный графит, кадмий и др.).

В последние годы широкое применение получила, так называемая, гетерогенная защита, состоящая из чередующихся слоев материалов с малыми и большими атомными номерами (например, вода и металл). В комбинированной среде быстрые нейтроны будут испытывать неупругое рассеяние на тяжелых ядрах с последующим эффективным замедлением (упругое рассеяние) на ядрах водорода.

Рентгеновское излучение.

Рентгеновское излучение представляет собой совокупность характеристического и тормозного излучений, диапазон энергии фотонов которых составляет 1 кэВ-1 МэВ. Характеристическое излучение — фотонное излучение с дискретным спектром, которое возникает при изменении энергетического состояния электрона в атоме с переходом его на энергетически более выгодную орбиту. Тормозное излучение - фотонное излучение с непрерывным спектром, испускаемое при изменении кинетической энергии заряженных частиц. Этот принцип возникновения рентгеновского излучения при торможении электронов на аноде используется в рентгеновских трубках.

Рентгеновское излучение имеет длину волны 10-0,001 нм. Чем меньше длина

волны, тем выше энергия излучения и больше проникающая способность. При прохождении через ткани рентгеновское излучение быстро поглощается, и доза, полученная тканями и органами, зависит от расстояния до источника. Повреждающее действие рентгеновского излучения на ткани сходно с описанным ниже действием гамма-излучения. К защитным материалам относятся тяжелые металлы (свинец), бетон, грунт.

Гамма-излучение - это электромагнитное излучение, образующееся при распаде ядер атомов.

Гамма-фон за счет космического и земного излучения существует с момента зарождения планеты и уменьшается со временем. Гамма-излучение обладает повреждающим действием, которое особенно биологически значимо для хромосомного аппарата. Человек в определенной степени адаптирован к гамма-фону. Более того, некоторые считают, что, повышая изменчивость, гамма-фон способствовал возникновению жизни и ускорению эволюции.

На земле гамма-фон находится в пределах от 5 до 50 мкР/час. Уровень гамма-фона местности зависит от высоты над уровнем моря, присутствия горных пород. В Бразилии, Индии есть территории, где наблюдается еще более высокий гамма-фон, но там живет мало людей. Важно знать гамма-фон своей местности. В Гродно гамма-фон составляет 10-15 мкР/час. В горах гамма-фон выше, так как поверхность земли ближе к солнцу и разреженная атмосфера меньше поглощает космическое гамма-излучение. Там, где есть гранитные породы, гамма-фон также выше.

Гамма-излучение, как и рентгеновское, обладает малой линейной передачей энергии и высокой проникающей способностью. Длина пробега в воздухе составляет сотни метров. При прохождении тела человека γ -излучение теряет часть энергии. Изменение интенсивности рентгеновского и γ -излучения выражают через коэффициент ослабления или слой половинного ослабления. В области энергии квантов от 1 кэВ до 50 МэВ ослабление излучения осуществляется путем фотоэлектрического эффекта, рассеяния атомными электронами и путем образования пар электрон-позитрон. Указанные процессы могут происходить независимо друг от друга, поэтому коэффициент ослабления состоит из трех частей.

При фотоэлектрическом эффекте энергия фотона полностью поглощается и расходуется на отрыв связанного электрона от атома и придание ему кинетической энергии. Электрон, вырванный из поля атома, производит ионизацию ткани. Чем ближе электрон к ядру, тем большая энергия его связи с ядром. Фотоэффект характерен для мягкого гамма-излучения с энергией от 1 до 500 кэВ и уменьшается с увеличением энергии (E).

Рассеяние атомными электронами заключается в отклонении фотона от своего первоначального направления с потерей или без потери энергии. При энергии от 0,5 до 1 МэВ фотон выбивает электрон с передачей ему только части своей энергии и меняет направление своего движения, что получило название комптоновского рассеяния. Фотон с энергией более 1 МэВ, взаимодействуя с ядром, исчезает и происходит образование пары электрон и позитрон, которые производят ионизацию других атомов. Позитрон может соединиться с электроном с образованием двух фотонов (аннигиляция) с энергией 0,51 МэВ каждый.

Влияние радиации на вещество - это серия элементарных событий, актов взаимодействия фотонов или частиц высокой энергии с атомами (молекулами) вещества.

Первая - чисто физическая стадия взаимодействия, протекающая за миллиардные доли секунды, состоит в передаче части энергии фотона (частицы) одному из электронов атома с последующей ионизацией и возбуждением атомов (молекул).

Ионам и возбужденным атомам, обладающим избыточной энергией, заимствованной у фотона (частицы) высокой энергии, в силу этого свойственна повышенная химическая реактивность, они способны вступать в такие реакции, которые не возможны для обычных, невозбужденных атомов (молекул).

Физико-химическая стадия развивается в результате взаимодействия образовавшихся ионов и свободных электронов между собой и с окружающими атомами и молекулами. Завершается образованием новых ионов, сольватированных (гидратированных) электронов, возбужденных молекул, химически активных свободных радикалов. Эта цепь радиационно-химических превращений, приводящая в итоге к образованию свободных радикалов, получила название радиолиз.

Свободные радикалы представляют собой электрически нейтральные атомы и молекулы с неспаренным электроном на внешней орбитали. Неспаренные электроны свободных радикалов реакционно способны, так как должны спариться с электроном другого радикала или удалиться из атома. Время существования свободных радикалов ограничено их высокой реакционной способностью, но существенно превышает срок существования ионов, возникших при поглощении энергии ИИ, поэтому биологический эффект радиации связан, в основном, с действием свободных радикалов. Радиус их действия ограничен 3,0-3,5 нм. Свободные радикалы, отдающие электроны, выступают в роли восстановителя и, принимающие электроны, в роли окислителя.

Ионизирующее излучение может оказывать прямое или непосредственное повреждающее действие на макромолекулы и косвенное повреждающее действие, когда макромолекулы повреждаются другими молекулами, получившими энергию ИИ.

Вторая - физико-химическая стадия взаимодействия излучения с веществом протекает уже в зависимости от состава и строения облучаемого вещества. Принципиальное значение имеет наличие в облучаемой системе воды и кислорода. Если их нет, возможности химического воздействия активированных радиацией атомов ограничены, локализованы. В присутствии воды под влиянием радиации возникают положительно заряженные ионы воды H_2O^+ , H_2O^- и растворенные в воде (гидратированные) электроны e-гидр.

Ионы воды, как и возбужденные ее молекулы, химически реактивны и менее стабильны, чем молекулы невозбужденные. В присутствии растворенного кислорода эти активные продукты облучения легко с ним реагируют, образуя такие более долгоживущие и химически активные формы, как свободные радикалы: гидроксильный OH^\cdot , супероксидный O_2^\cdot , гидропероксид HO_2^\cdot , а также перекись водорода H_2O_2 . Свободные радикалы являются нейтральными (незаряженными) атомами или молекулами с непарными электронами; исключительно реактивны.

Гидроксильный радикал (OH^\cdot) является самым сильным окислителем, образующимся при радиолизе воды, пероксид водорода - слабый окислитель. К сильным восстановителям относятся водородный радикал и гидратированный электрон.

В присутствии кислорода возникают дополнительные радикалы, которые усиливают повреждающее действие ИИ и делают повреждения трудно доступными для репарации. Это явление получило в радиобиологии название кислородный эффект (КЭ). В атмосфере кислорода выход повреждений макромолекул в 3 раза больше, чем в атмосфере азота.

Третья стадия биохимическая. Радиолиз нуклеиновых кислот. Под действием ИИ происходит выбивание электронов, перемещение дефектного участка по полинуклеотидной цепи в результате миграции электронов с образованием свободных радикалов в области остатков тимина или цитозина, пуриновых колец, фосфатно-

углеводных связей. Большая часть энергии ионизации расходуется на разрушение структуры оснований ДНК, остальная часть (10-20%) ведет к разрыву фосфатно-углеводных связей. Из-за лабильности связей между ДНК и гистонами происходит деконденсация хроматина, что изменяет доступность поврежденных участков ДНК как к действию агентов, фиксирующих повреждение, так и репарационных ферментов. Однако процессы нуклеазной деградации превалируют над процессами ресинтеза.

В результате непосредственного образования радикалов или под действием продуктов радиолиза воды (гидроксильный радикал) в ДНК наблюдаются одно- и двунитиевые разрывы, сшивки ДНК-ДНК, ДНК-РНК, ДНК-белок, внутримолекулярные сшивки, модификация азотистых оснований, образование тиминовых димеров. Радикалы ОН способны отщеплять атомы водорода у всех атомов углерода дезоксирибозы ДНК, и образование радикалов ведет к расщеплению фосфорноэфирных связей. Определено, что облучение в дозе 1 Гр вызывает образование в клетках от 10 до 100 двунитиевых разрывов, 1000 одиночных разрывов и повреждение около 5000 азотистых оснований.

Среднее время реализации структурных повреждений хромосом составляет 20 минут. Повреждения в хромосомах сразу после облучения нестабильны, происходит взаимодействие с соседними молекулами с последующей стабилизацией и репарацией (к 6 ч). Большинство однонитевых разрывов быстро репарируется. Около 10% двунитиевых разрывов не подвергается репарации, что вызывает образование хромосомных аберраций. Радиочувствительность клеток различается на разных стадиях клеточного цикла. К действию радиации клетки наиболее чувствительны в фазе митоза, когда практически отсутствуют процессы ферментативной репарации ДНК.

Радиационное повреждение хромосом требует более, чем одного акта ионизации. Энергия для разрыва при прямом эффекте составляет 100 эВ. Под действием ИИ образуются следующие виды хромосомных аберраций: концевые делеции и фрагментация хромосом, образование кольцевых хромосом после отрыва фрагментов и соединения концов делеции, транслокации вследствие внутривнутрихромосомных и симметричных межхромосомных обменов, образование дицентриков, вследствие асимметричного обмена между двумя хромосомами, и хромосомных мостов. Хромосомные аберрации сопровождаются потерей генетического материала (в виде ацентрических фрагментов), неравномерным разделением хромосом, механическими препятствиями к делению клетки (мосты).

Радиолиз белков. При прямом действии ИИ из молекулы белка выбиваются электроны с образованием положительных ионов. В результате в полипептидной цепи начинается миграция электронов для заполнения дефектных участков, и возникают свободные радикалы. Свободные радикалы белковых молекул образуются также при взаимодействии с продуктами радиолиза воды. Под воздействием свободных радикалов в присутствии кислорода происходит модификация аминокислот в полипептидной цепи, разрыв слабых (водородных, гидрофобных) и сильных (дисульфидных, пептидных) связей, отщепление аммиака, сероводорода, образование новых ковалентных связей, что ведет к возникновению сшивок и агрегатов и нарушению в итоге нативной структуры белка. Радиационно-химические изменения конформационной структуры белков, прежде всего вторичной и третичной их структуры, влекут за собой нарушения их биологических свойств, в том числе ферментативной активности.

Радиолиз липидов. Фосфолипиды, составляющие структурную основу клеточных мембран, считаются наиболее радиочувствительными из органических веществ. Под воздействием поглощенной энергии ионизирующего излучения легко образуются радикалы ненасыщенных жирных кислот, которые после взаимодействия с кислородом

образуют гидропероксиды и новые свободные радикалы, что поддерживает цепной характер окисления липидов. В присутствии ионов с переходной валентностью происходит разветвление цепных реакций.

Радикация активирует цепные реакции, которые в обычных условиях протекают в клетке с очень малой скоростью и контролируются эндогенными ингибиторами. В перекисном окислении липидов (ПОЛ) выделяют стадии: инициации, продолжения реакции, разветвления цепей, и в присутствии ингибиторов возможна стадия обрыва цепей.

Образование радикалов фосфолипидов ведет к разрыву молекулы по месту эфирной связи с образованием лизоформ. Перекисные продукты способны оказывать токсический эффект на мембраны, изменять химический состав липидов, их вязкость, проницаемость, электрокинетический потенциал, рецепцию. В итоге нарушаются жизненно необходимые функции мембран как суперструктуры: барьерная, рецепторно-сигнальная, регуляторно-ферментативная, транспортная, что может вести клетку к гибели. Нарушаются проницаемость мембран и транспорт через них ионов, активация мембраносвязанных ферментов, снижается продукция макроэргов, что уменьшает активность репарации ДНК.

Нарушение энергетического обмена происходит в результате повреждения мембран митохондрий, выравнивания концентраций натрия и калия в клетке из-за нарушения наружной мембраны клетки. Дисбаланс между активностью нуклеаз и полимераз ведет усилению катаболизма и деградации хроматина. При пострадикационном апоптозе клеток фрагментация ДНК сопровождается распадом ядерной и других мембран.

ПОЛ в определенных пределах происходит и без воздействия радиации в мембранах митохондрий, микросом, лизосом, эндоплазматического ретикулума. Регуляция ПОЛ осуществляется при участии супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, свободных тиолов, веществ, обрывающих цепные процессы (токоферол, убихинон, ретинол, β -каротин, некоторые стероидные гормоны). Фосфолипаза обеспечивает удаление наиболее поврежденных фрагментов ненасыщенных жирных кислот и их перенос из гидрофобных участков биологических мембран в гидрофильные, где они инактивируются.

Радиолиз углеводов. ИИ вызывает образование из углеводов свободных радикалов и перекисей, из глицеринового альдегида – метилглиоксала, который ингибирует синтез ДНК, белка и деление клеток.

Физико-химические механизмы реализации кислородного эффекта.

Сущность кислородного эффекта заключается в усилении радиационного повреждения биологических макромолекул в присутствии кислорода и ионов с переходной валентностью (Fe^{+2} , Cu^{+} , Zn^{2+}). В результате первичного радиолиза воды образуется равное количество положительно и отрицательно заряженных ионов, которые выступают в роли окислителей или восстановителей, соответственно. Равновесие между окислителями и восстановителями резко изменяется в присутствии кислорода. В присутствии кислорода увеличивается образование гидропероксидного радикала (HO_2), а также уменьшается возможность репарации SH-группами. Пероксид водорода (H_2O_2) – умеренный окислитель, химически менее реактивен, чем O_2 , и по этой причине дольше существует в растворах, хорошо проходит через клеточные мембраны, в клетках метаболизируется до воды двумя антиокислительными ферментами: каталазой и глутатионпероксидазой. Гидропероксидный радикал (HO_2) – слабая кислота, в нейтральной среде диссоциирует до O_2 и при восстановлении переходит в H_2O_2 :

При радиоллизе органических веществ их радикалы становятся способными к взаимодействию с молекулярным кислородом. Повреждение макромолекулы продолжается образованием ее пероксидного радикала.

В присутствии кислорода в ДНК образуются пероксиды азотистых оснований, происходит разрыв N-гликозидной связи пуриновых оснований, разрыв пуринового и пиримидинового кольца, в целом увеличивается число повреждений оснований ДНК в 3 раза. Образование пероксидных радикалов дезоксирибозы ведет к разрыву углеводнофосфатной цепочки. Под действием кислорода число одностаничных и двойных разрывов ДНК может увеличиться в 2-2,5 раза.

Основные пути метаболизма высокореакционных форм кислорода.

Свободнорадикальные реакции с участием кислорода происходят в клетках и в физиологических условиях. Однако их интенсивность незначительна и контролируется эндогенными антиоксидантами: тиолы (цистеин, глутатион, металлотионеины), биогенные амины, убихинон, α -токоферол, аскорбиновая кислота, β -каротин, биофлавоноиды (рутин, кверцетин), восстановленные никотинамидаденидинуклеотиды, холестерин и другие. В регуляции физиологических свободнорадикальных реакций принимают участие прооксидантные (ксантиноксидаза, флавиновые дегидрогеназы, оксигеназы, цитохром-450) и антиоксидантные системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза).

При избыточном образовании супероксиданион-радикала, превышающем возможности СОД, последний в присутствии металлов с переходной валентностью (в основном, ионов железа, реже меди) инициирует образование наиболее сильного окислителя - гидроксильного радикала (ОН \cdot).

Белки, трансферрин и церулоплазмин, могут связывать и способствовать депонированию металлов с переходной валентностью в неактивной форме, поэтому они препятствуют образованию гидроксильного радикала и выступают в роли системных антиоксидантов организма. Каталаза и глутатионпероксидаза, которые устраняют избыток пероксида водорода, а также цитохром С и некоторые другие окислительно-восстановительные ферменты, которые способны утилизировать гидратированные электроны и атомы водорода, могут быть эндогенными радиопротекторами.

Эндогенные и экзогенные антиоксиданты могут перехватывать и инактивировать вторичные окислительные радикалы (включая супероксиданион радикал), которые менее реактивны, чем гидроксильный радикал, но более стабильны и способны диффундировать на большие расстояния.

Для клеточного ядра, лучевое повреждение которого является определяющим для жизнеспособности клетки, перехват водных радикалов природными протекторными соединениями в окружающей среде не является определяющим по нескольким причинам. Реактивность гидроксильного радикала к ДНК на 2 порядка превышает константу скорости реакции и с кислородом, и с природными протекторами. Кроме того, повреждающее действие на ДНК оказывают радикалы, образовавшиеся в непосредственной близости к ДНК в структурированной (кристаллической) воде в составе молекулы.

Возможности химической репарации пероксидных соединений ДНК при участии доноров водорода крайне ограничены и не конкурируют с системой ферментативного восстановления ДНК. Судьба образовавшихся, в том числе под воздействием кислорода, потенциально летальных повреждений ДНК зависит от эффективности клеточной системы ферментативной репарации ДНК.

В практической медицине кислородный эффект учитывается при разработке

радиопротекторов и способов повышения радиорезистентности организма. При лучевой терапии онкологических больных нашли применение гипоксические смеси, обедненные кислородом, что позволяет снизить поражение кожи и других тканей в области проекции опухоли.

Содержание кислорода в артериальной крови составляет 125-135 мкМ/л, в сосудах капиллярах - 95-100 мкМ/л. Нормальная оксигенация клеток в организме наблюдается при 30-70 мкМ кислорода в окружающей среде. Наибольшая васкуляризация и, соответственно, оксигенация имеется в тканях головного мозга, почках, печени, селезенки и костного мозга (40-60 мкМ кислорода). Меньшее напряжение кислорода отмечается в коже, семенниках (20 мкМ) и слизистой кишечника (7-10 мкМ). При снижении содержания кислорода в среде до 15-25 мкМ клетки человека испытывают состояние умеренной гипоксии, при 7-12 мкМ - выраженной и менее 5 мкМ - глубокой гипоксии.

Внутриклеточное содержание кислорода зависит от размеров клетки. У клеток до 10 мкм в диаметре оно ближе к напряжению кислорода в окружающей среде, чем у клеток до 100 мкм, у которых уровень O_2 в среднем снижен в 2 раза. Имеет значение расстояние от клетки до ближайшего капилляра, что создает большие колебания между клетками в напряжении кислорода. Существует также внутриклеточный градиент по кислороду.

Радиосенсибилизирующий эффект кислорода на клеточном уровне находится в конкурентных взаимоотношениях с природными антиоксидантами, прежде всего с SH-группами глутатиона и цистеина, концентрация которых в клетке достигает нескольких миллимолей.

Различают прямое воздействие радиации, когда происходит непосредственное взаимодействие ионизирующего излучения с критическими молекулами, и не прямое воздействие, через свободные радикалы, возникающие при взаимодействии ионизирующего излучения с водой, которые и наносят основное поражение.

Предполагается, что не прямое воздействие преобладает при редкоионизирующих излучениях (тормозное, гамма-, бета-излучения), а прямое - при плотноионизирующих (альфа-лучи и нейтроны).

Основной ареной действия ионизирующей радиации на живые системы являются "атомы живого" - клетки и их органеллы, сложная структурно-функциональная организация которых влияет на конечный результат взаимодействия с радиацией не в меньшей степени, чем энергия, скорость и масса ионизирующей частицы. Критическими при действии ионизирующего излучения внутриклеточными структурами являются хромосомы, состоящие из нуклеиновых кислот - хранителей наследственной информации и специальных белков. Поскольку большинство клеток располагают только одной или двумя копиями каждой молекулы ДНК, поражение ее будет более значимым, чем в случае с молекулой с тысячами копий (энзимы, например).

Критическими внутриклеточными структурами при действии ионизирующего излучения также являются мембраны: изменения в протеинах, из которых состоит часть мембранной структуры, могут повысить их проницаемость для различных молекул. В лизосомах это ведет к неуправляемому выбросу каталитических энзимов в клетку, что может привести к катастрофическим последствиям. Нарушение оболочки ядра может воздействовать на деление клеток и, тем самым, на ее жизнеспособность.

Среди многих проявлений действия излучения на жизнедеятельность клетки подавление способности к делению является наиболее важным. Именно ядро играет роль хранителя наследственной информации самой клетки, всего организма и даже

биологического вида, передает эту информацию от клетки к клетке, от организма к организму, обеспечивая преемственную связь поколений. Эта информация зашифрована в особых палочкоядерных структурах, выявляющихся при делении клетки благодаря способности хорошо накапливать специальные красители и потому называемых хромосомами. Гибель клеток может возникать в широком временном диапазоне: часов-лет.

По механизму лучевого поражения клеток следует различать две основные формы гибели: интерфазную (не связанную с митозом) и репродуктивную - гибель при попытке разделиться.

Первая форма наблюдается при самых различных воздействиях на клетку, вторая - типичная для ионизирующей радиации и других мутагенных агентов. Молекулярный механизм интерфазной гибели точно не выяснен. Существуют данные о том, что у таких клеток вследствие накопления в цитоплазме гидролитических ферментов или их активации деградирует ДНК. Согласно другой гипотезе, под влиянием ионизирующей радиации и других повреждающих агентов реализуется заложенная в клетках генетическая программа интерфазной гибели. Для размножающихся клеток в культуре ткани, а также для большинства клеток соматических тканей взрослых животных и человека интерфазная гибель регистрируется только после облучения при дозах в десятки и сотни грей.

При меньших дозах наблюдается репродуктивная форма гибели, причиной которой в большинстве случаев являются структурные хромосомные повреждения (абберрации). Обломки хромосом могут соединяться неправильно: нередко отдаленные их фрагменты утрачиваются при митозе. Возможно образование мостов между хроматидами - тогда клетка не может разделиться и гибнет.

Количество аббераций хромосом в клетках, процент клеток с абберациями очень точно характеризуют дозу радиации, полученную организмом, а при равной дозе облучения - сравнительную радиочувствительность организмов, видов. Отражая летальное действие радиации, репродуктивную гибель клеток, частота поломок хромосом обратно пропорциональна выживаемости клеток, поэтому подсчет аббераций хромосом широко используется радиобиологами для оценки дозы радиации, полученной организмом.

Гибель при этом может наступить как в процессе первого митоза после облучения, так и во втором, третьем, четвертом актах деления. Генетические эффекты ионизирующего излучения могут проявиться на протяжении многих поколений.

Существенно применительно к гибели клеток, что с повышением дозы радиации увеличивается не столько степень поражения всех облученных клеток, сколько доля пораженных, т.е. процент погибших клеток. Из этого следует, в частности, что при сколь угодно малой дозе радиации возможна гибель отдельных клеток, тогда, как при заведомо смертельном облучении единичные клетки могут выжить.

Как сказано выше, в репродуктивной гибели решающее значение имеет лучевое повреждение хроматина, прежде всего ДНК. Под влиянием радиации возникают разрывы одно- и двунитиевые в молекуле ДНК. В обоих случаях нарушается пространственная структура хроматина и считывание (транскрипция) наследственной информации.

Одиночные разрывы не вызывают поломок молекулы ДНК - вторая нить удерживает концы разорванной первой нити вблизи друг друга, облегчая их восстановление, сшивание репаративными системами. При двойном разрыве концы расходятся, их репарация затруднена. После дозы радиации 1 Гр в каждой клетке

человека возникает 1000 одиночных и 10-100 двойных разрывов, причем каждый из последних может стать причиной поломки хромосомы.

Кроме того, под влиянием воздействия ионизирующей радиации возникают сшивки между нитями ДНК, сшивки ДНК-белок, нарушения структуры тимина и других азотистых оснований ДНК, относительно эффективно устраняемые репаративными системами. Последствия поражения ДНК бывают двух типов: клетка выживает, но изменяет свое функциональное состояние; клетка гибнет. Нарушение функционального состояния клеток может выражаться в замедлении или изменении клеточного деления, приводящем к их неконтролируемому росту (злокачественные опухоли). Хорошо известно, что клетки с поврежденными механизмами ДНК имеют тенденцию превращаться в злокачественные клетки, равно как, и что злокачественные опухоли содержат повышенное количество хромосомных aberrаций.

Радиобиологи различают два основных типа лучевых повреждений ДНК - сублетальные и потенциально летальные повреждения.

Первый - это такие вызванные радиацией изменения, которые сами по себе не ведут к гибели клеток, но облегчают их при продолжающемся или последующем облучении. Например, одиночные разрывы сами по себе не смертельны, но чем больше их возникает в молекуле ДНК, тем больше вероятность их совпадения и образования летального двойного разрыва.

Второй тип - потенциально летальные повреждения - сами по себе вызывают гибель клетки, но все же в определенных условиях могут быть устранены репаративной системой.

В жизненном цикле клетки наибольшая радиочувствительность в процессе митоза. Дело в том, что деятельность систем внутриклеточного восстановления к началу митоза полностью прекращается, и все повреждения ДНК, оставшиеся нерепарированными, в процессе митоза фиксируются и либо приводят клетку (или ее потомков) к гибели, либо сохраняются в наследственном механизме клеток - потомков, снижая их жизнеспособность и служа материалом для формирования мутаций. Во время митоза хромосомы концентрируются, что затрудняет доступ к поврежденным участкам молекулы ДНК.

Весь остальной клеточный цикл, за вычетом периода митоза, носит название интерфазы, т.е. периода между делениями.

Центральное значение в интерфазе принадлежит процессу синтеза ДНК, в итоге которого количество молекул ДНК и общий объем генетического аппарата удваивается. Фаза синтеза ДНК, или S - фаза, делит интерфазу на три части. Фаза, предшествующая синтезу ДНК, обозначена как G_1 - предсинтетическая фаза. На ее протяжении, наряду с многими другими процессами жизнедеятельности, синтезируются ферментные системы, необходимые для всех последовательных этапов самоудвоения ДНК. Фаза между синтезом ДНК и клеточным делением обозначается как G_2 , предмитотическая (предшествующая митозу) или постсинтетическая. На этой стадии клеточного цикла происходит формирование веретена клеточного деления и всего митотического аппарата, обеспечивающего реализацию процесса деления клетки. На протяжении G_1 - фазы, продолжительность которой обычно самая большая и, в зависимости от условий жизни, колеблется в максимальных пределах, наиболее полноценно функционируют системы внутриклеточной репарации. В медленно обновляющихся клеточных системах G_1 - фаза может длиться неделями и даже годами. Поэтому радиочувствительность таких клеток минимальна.

В S фазе репаративные системы либо не работают, либо функционируют слабо; во всяком случае, данных о репарации в период синтеза ДНК почти нет. Наконец, в G₂ - фазе функционируют системы пострепликативной репарации, эффективность которых, по-видимому, ниже чем в G₁-фазе.

В итоге большинство клеток млекопитающих наиболее чувствительны к радиации в конце G₁ - фазы, перед началом синтеза ДНК и перед вступлением в митоз, в самом конце G₂-фазы.

Все фазы клеточного цикла одинаково уязвимы для высоких доз плотноионизирующих излучений.

Наиболее универсальной реакцией клеток на воздействие ионизирующей радиации в разных дозах является остановка деления, или радиационный блок митозов.

При трактовке радиочувствительности клеток и тканей при определенных ограничениях может быть использован закон Бергонье и Трибондо, сформулированный еще в 1902 году. Согласно этому закону, наиболее чувствительные к ионизирующему излучению ткани содержат клетки:

- а) находящиеся в момент облучения в процессе активного деления;
- б) проходящие многие трансформации в своем жизненном цикле;
- в) не имеющие четкой специализации по своей структуре и функциям.

На радиочувствительность существенное влияние оказывает и кислородный эффект. Клетки с нормальным содержанием кислорода значительно чувствительней к действию редкоионизирующего излучения, чем находящиеся в состоянии гипоксии. При падении рО₂ ниже 20 мм.рт.ст. клетки более устойчивы к действию радиации, чем при более высоком парциальном давлении кислорода. Радиомодифицирующее действие кислорода может быть связано с увеличением образования гидропероксида. Этот радикал, обладающий высокой окислительной способностью, образуется при облучении воды в присутствии кислорода. Выход этого радикала уменьшается пропорционально падению парциального давления кислорода. Следует отметить, что степень насыщенности тканей кислородом не имеет значения при поражении плотноионизирующим излучением.

Температура также влияет на радиочувствительность. Понижение температуры тела способно повысить сопротивляемость организма к действию ионизирующего излучения. В некоторых случаях однако это ведет лишь к отсроченности наступления радиационных последствий. В то же время повышение температуры тканей повышает их радиочувствительность. Определенную роль при этом играет кислород, а также зависимость митоза от температуры.

Таким образом, клетки - основные структурные элементы организма, в частности, млекопитающих и человека. Разумеется, на более высоких уровнях организации живого - тканевом, органном, системном, организменном, популяционном, видовом, биоценотическом - вступают в свои права новые закономерности и ограничения в действии радиации. Однако основные события происходят на уровне клеток.

Ионизирующая способность характеризуется линейной плотностью ионизации или удельной ионизацией - числом пар ионов на микрометр пробега, и линейной передачей энергии (ЛПЭ) - средней энергией, теряемой на единицу длины пробега в ткани или веществе и измеряемой в кэВ/мкм. ЛПЭ возрастает при снижении скорости и энергии излучения и максимальна в конце пробега. В конце пробега протонов и α -частиц характерен резкий подскок отдаваемой энергии в виде пика Брегга, и возрастает плотность ионизации.

ИИ подразделяются на редко и плотно ионизирующие. Границей между ними

условно принята величина ЛПЭ = 10 кэВ/мкм. Бета-, гамма-, рентгеновские излучения являются редко ионизирующими (ЛПЭ < 10 кэВ/мкм). Альфа-, протонное и нейтронное излучения относятся к плотно ионизирующим (ЛПЭ > 10 кэВ/мкм).

Для сравнения биологического действия различных видов ИИ, имеющих различную величину ЛПЭ существует понятие относительная биологическая эффективность (ОБЭ). ОБЭ излучения представляет собой относительную способность по сравнению с рентгеновским излучением вызывать лучевое поражение определенной выраженности при равной поглощенной дозе. Количественной оценкой ОБЭ излучения служит коэффициент (Ковэ X который представляет собой отношение дозы стандартного (рентгеновского с энергией 100-250 кэВ) излучения, вызывающего определенный биологический эффект к поглощенной дозе любого вида ИИ, вызывающего такой же эффект.

ОБЭ увеличивается при возрастании ЛПЭ до 100-120 кэВ, а при дальнейшем его повышении быстро снижается. Это связано с тем, что при высокой ЛПЭ избыток энергии расходуется вхолостую, не достигая критических для жизнедеятельности структур клетки. Величина ОБЭ может быть разной по различным критериям оценки лучевого поражения и условиям воздействия ИИ. На величину коэффициента ОБЭ влияют величина дозы и мощность дозы, кратность облучения. Коэффициент ОБЭ нейтронов с энергией 1 МэВ по лучевому поражению костного мозга человека равен 1,5-2,5, кишечника и кожи - 3,5-4,5.

Биологическая стадия действия ионизирующего излучения (ИИ).

Биологическая стадия ионизирующего излучения длится от часов до нескольких лет. Сопровождается повреждением клеток, тканей, органов. На действие ИИ возможны три типа клеточных реакций:

- Радиационный блок (задержка) митозов.
- Митотическая (репродуктивная) гибель клетки.
- Интерфазная гибель клетки.

На каждый грей поглощенной дозы ИИ клетка отвечает задержкой митоза на 1 час, независимо от того, погибнет она в дальнейшем или нет. Эта реакция имеет приспособительное значение, так как это время используется для восстановительных процессов в клетке.

При определенных дозах клетка теряет способность к размножению и гибнет в процессе одного из первых четырех делений после облучения в результате повреждения хромосомного аппарата, что получило название митотической (репродуктивной) гибели клетки. При грубых хромосомных абберациях гибель клетки происходит во время первого клеточного деления, в ряде случаев на 2-4-ом клеточном цикле из-за несовместимой для жизни клетки потери наследственного материала. Этот тип реакции нехарактерен для непролиферирующих и редко делящихся клеток.

Если клетка гибнет до вступления в митоз, это получило название интерфазной гибели. Этот тип реакции характерен для лимфоцитов при облучении в сравнительно небольших дозах. Таким образом, гибнет большинство соматических клеток после облучения в больших дозах, превышающих десять грей. В клетках нарушается структура хроматина и синтез ДНК, активируется ПОЛ, и повреждаются мембраны лизосом и митохондрий с выходом нуклеаз, протеаз и кальция (активатор протеаз). Происходит деструкция ядерного материала, дезорганизация мембран и гибель клетки.

Влияние разных поглощенных доз ИИ на образование хромосомных аббераций.

Естественный уровень онкопатологии, врожденных аномалий развития вызывается мутагенезом, соответственно, соматических и половых клеток. Культура

лимфоцитов периферической крови является удобным диагностическим объектом, отражающим спонтанный и индуцированный уровень мутагенеза в макроорганизме. При добавлении фитогемагглютинаина индуцируется пролиферация лимфоцитов, остановка которой в метафазе позволяет выявить уровень хромосомных aberrаций.

Вначале считали, что в норме присутствует от 0 до 14% aberrантных клеток. Сейчас показано, что естественный уровень составляет 1-2% или 1-2 aberrантные клетки на 100 клеток, находящихся в метафазе. С возрастом процент увеличивается в несколько раз до 5-6% и более. А.В.Севанькаев (1987) на 3,5 тысячах доноров провел 30 тысяч анализов метафаз лимфоцитов и выявил 312 aberrаций на 30 тысяч исследованных метафаз, что составляет около 1%. У лиц в возрасте 20-39 лет -1%, 40-50 лет -1,5%.

Хромосомные aberrации могут быть существенными и несущественными. При разрыве хромосом могут возникать парные фрагменты и неполные хромосомы. Слияние последних приводит к образованию дицентриков с 2 центромерами, которые представляют собой наиболее существенные aberrации, приводящие к нарушению функции клеток.

Выход хромосомных aberrаций находится в линейно-квадратичной зависимости от поглощенной дозы.

На основании подобных данных можно построить калибровочную кривую и по числу aberrаций определить поглощенную организмом дозу (таблица 1). Известный гематолог А.И.Воробьев считает, что биодозиметрия точнее физической дозиметрии, и ее можно использовать для определения доз у пострадавших от действия ИИ.

Прибавка хромосомных aberrаций в соматических клетках ведет к соответствующей прибавке в онкопатологии. Прибавка хромосомных aberrаций в половых клетках дает соответствующую прибавку врожденных генетических дефектов.

Таблица 1

Влияние разных поглощенных доз гамма-облучения
на образование хромосомных aberrаций
(А.В.Севанькаев, Н.П.Бочков, 1968)

Доза, в Гр	Число изученных метафаз	Количество дицентриков, в%	Всего aberrаций, в%
0	600	0,3	0,3
0,25	1000	4,6	4,9
0,5	1000	8,2	8,2
1,0	600	22,0	27,1
2,0	600	46,8	71,3
4,0	400	88,0	236,0

Примечание. Мощность дозы составила 0,45 Гр/мин. Фиксацию клеток проводили в первом митозе после облучения.

Механизмы пострadiационного восстановления.

Выделяют фазу быстрого восстановления в течение первого часа после облучения и фазу медленного восстановления, которая длится еще 6-8 часов. В клетках могут накапливаться сублетальные повреждения ДНК, которые выявляются при повторном облучении, переходя в летальные. Это связано с тем, что в случае неполноценной репарации односторонних разрывов ДНК при повторном облучении увеличивается

вероятность перевода их в двунитиевые.

В репарации повреждений ДНК участвуют следующие группы ферментов:

- Нуклеозидазы (отщепляют поврежденные пуриновые и пиримидиновые основания с образованием апуриновых и апириимидиновых участков - АП-сайты).
- Инвертазы (встраивают новые основания в АП-сайты).
- Лиазы (расщепляют тиминовые димеры).
- Эндонуклеазы (производят разрез ДНК - инцизию).
- Экзонуклеазы (удаляют поврежденный участок ДНК - эксцизия).
- ДНК-лигазы (сшивают нуклеотиды).
- ДНК-полимеразы (производят полимеризацию нуклеотидов-трифосфатов, размещенных в необходимом порядке при участии неповрежденной комплементарной цепи).

Однонитевые разрывы ДНК легче поддаются восстановлению, так как комплементарная нить интактна и удерживается возле поврежденной нити ДНК водородными связями. Поврежденные фрагменты нити ДНК вырезаются (эксцизия) и заменяются новыми. При восстановлении двунитиевых разрывов вероятность ошибок больше, они не всегда поддаются восстановлению и служат главной причиной хромосомных aberrаций.

Радиочувствительность.

Радиочувствительность (РЧ) - чувствительность биологических объектов к действию ИИ. Различают видовую, индивидуальную, тканевую, клеточную РЧ. РЧ существенно различается при сравнении разных видов, в пределах одного вида, а также при сравнении разных органов, тканей и клеток.

РЧ клеток зависит от организации генома, состояния системы репарации ДНК, интенсивности окислительно-восстановительных процессов и содержания антиоксидантов в клетке, активности ферментов нейтрализации продуктов радиолиза воды (каталаза, супероксидсмутаза).

РЧ тканей согласуется с правилом Бергонье-Трибондо, согласно которому РЧ пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцировки составляющих тканей клеток. Наиболее радиочувствительными будут ткани с пулом активно размножающихся клеток (гонады, кроветворная ткань, эпителий слизистых оболочек). К радиорезистентным относятся дифференцированные, мало обновляющиеся ткани (мышечная, костная, нервная).

РЧ органов зависит от составляющих их тканей.

В яичках мужчин наиболее радиочувствительны постоянно размножающиеся сперматогонии. Сперматозоиды и сперматоциты более радиорезистентны. Опустошение яичек происходит при дозе 0,15 Гр и более. Дозы в 0,15-2 Гр приводят к временной олигоспермии. Дозы выше 2,5 Гр (до 3,5) ведут к временной (до года) стерильности. При дозе 3,5-6 Гр развивается стойкая стерильность с возможным частичным восстановлением сперматогенеза к 2 годам после облучения. Гормональная функция более резистентна. Клетки Лейдига устойчивы при локальном облучении в 50 Гр.

В яичниках женщины детородного возраста содержатся незаменимые ооциты, образование которых завершается вскоре после рождения. Ооциты высоко радиочувствительны в процессе митотического деления. Однократное облучение обоих яичников в дозе 1-2 Гр вызывает временное бесплодие на 1-3 года. Доза 3,5-6 Гр вызывает стойкую стерильность. На контингенте женщин, подвергшихся лучевой терапии, наблюдали временную аменорею у половины женщин, облученных в дозе 1,5 Гр. В отличие от мужчин у женщин страдает и гормональная функция, так как у женщин эти

процессы более связаны. Женщины старших возрастов более чувствительны к облучению, так как имеют меньше фолликулов. Однако большее внимание следует уделять женщинам детородного возраста до 40 лет.

Среди органов пищеварения наиболее радиочувствительна слизистая оболочка тонкого кишечника, далее следуют слизистая оболочка полости рта, языка, слюнных желез, пищевода, желудка, прямой и ободочной кишок, паренхима поджелудочной железы и печени.

В сердечно-сосудистой системе наиболее чувствителен наружный слой сосудистой стенки. Изменения в миокарде обнаруживаются при облучении сердца в дозе 5-10 Гр, в эндокарде - при дозе в 20 Гр.

При облучении легких может развиваться радиационный пульмонит с потерей эпителиальных клеток, воспалением легочных альвеол и дыхательных путей и последующим фиброзом. Облучение почек может привести к развитию хронического нефрита.

При облучении органа зрения в дозе более 3 Гр у человека развивается катаракта хрусталика и воспалительный процесс в конъюнктиве и склере. Органы эндокринной системы характеризуются относительной радиорезистентностью. Гибель нейронов наблюдается при дозах более 100 Гр. Остеобласты периоста и эндоста сравнительно радиочувствительны, что особенно проявляется при регенерации костной ткани в процессе заживления переломов. Зрелые остециты и органический матрикс костной ткани радиорезистентны. Клетки мышечной ткани радиорезистентны.

Индивидуальная РЧ на популяционном уровне колеблется в широких пределах. На уровне целостного организма в качестве критерия РЧ используют ЛД50 - дозу облучения, вызывающую смерть 50% облученных организмов данного вида за определенное время после облучения. Для индивидуальной РЧ имеют значение особенности генотипа (эффективность системы репарации ДНК), физиологическое состояние организма, пол, возраст. 10-12% популяции отличается повышенной РЧ.

Особенно радиочувствительны лица, имеющие некоторые наследственные заболевания (телеангиэктазия, пигментная ксеродерма). Люди менее радиочувствительны во время сна и более радиочувствительны во время бодрствования, при усталости, беременности, хронических заболеваниях, ожогах. Лица более зрелого возраста менее радиочувствительны. Женщины менее радиочувствительны, чем мужчины.

Исключительно высоко радиочувствительны малодифференцированные ткани эмбриона и плода. Облучение женщин в период беременности может приводить к следующим последствиям у потомства:

- Эмбриональная, неонатальная и постнатальная гибель плода, нарушение течения беременности.
- Увеличение вероятности врожденных пороков развития.
- Увеличение частоты нарушений роста и физического развития.
- Увеличение частоты нарушений функции центральной нервной системы.
- Снижение адаптационных возможностей организма. Нарушения функции иммунной и эндокринной систем.
- Рост онкологической заболеваемости.

Эффекты радиации могут проявляться сразу (смерть, пороки развития) или в отдаленные сроки после рождения (отставание в росте и развитии, онкологическая и другая заболеваемость).

Эмбриональная, неонатальная и постнатальная гибель плода. Наибольший риск гибели эмбриона отмечается при облучении в предимплантационный период в первые

дни после зачатия. Гибель эмбриона до имплантации может наступить при облучении в дозе равной и выше 0,1Гр. Поэтому рентгенодиагностические исследования у женщин детородного возраста следует выполнять в первые 10 дней с начала менструации (правило 10 дней), чтобы избежать облучения при нераспознанной беременности.