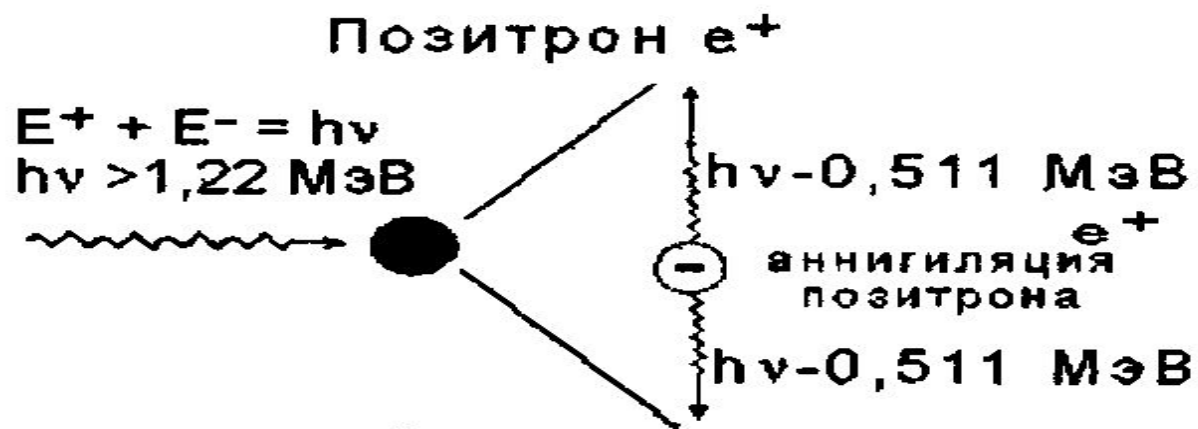
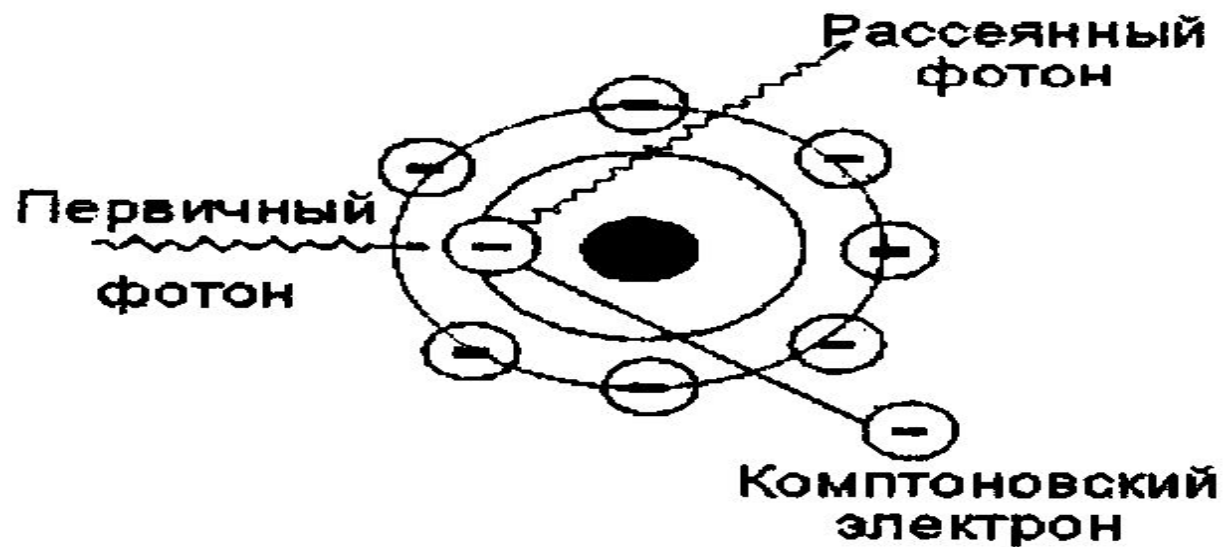
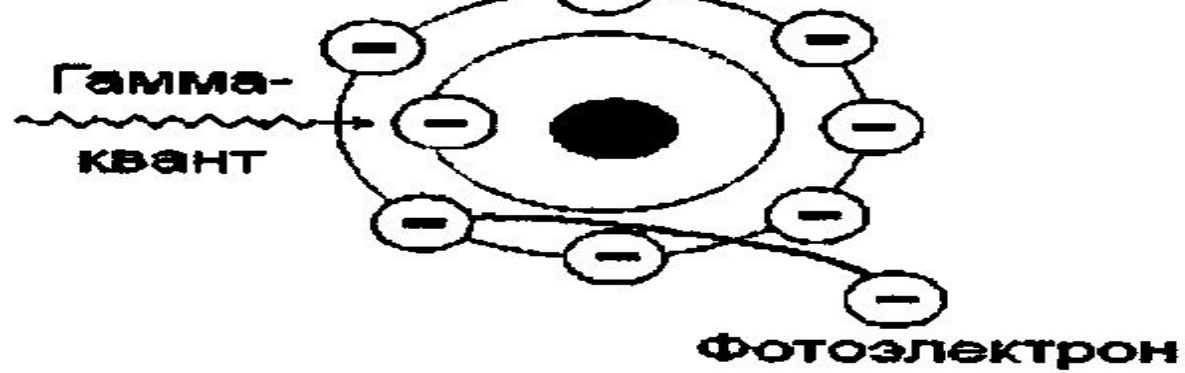


Биологическое действие ионизирующих излучений

Амиразян С.А. - 2009 (редакция 13)

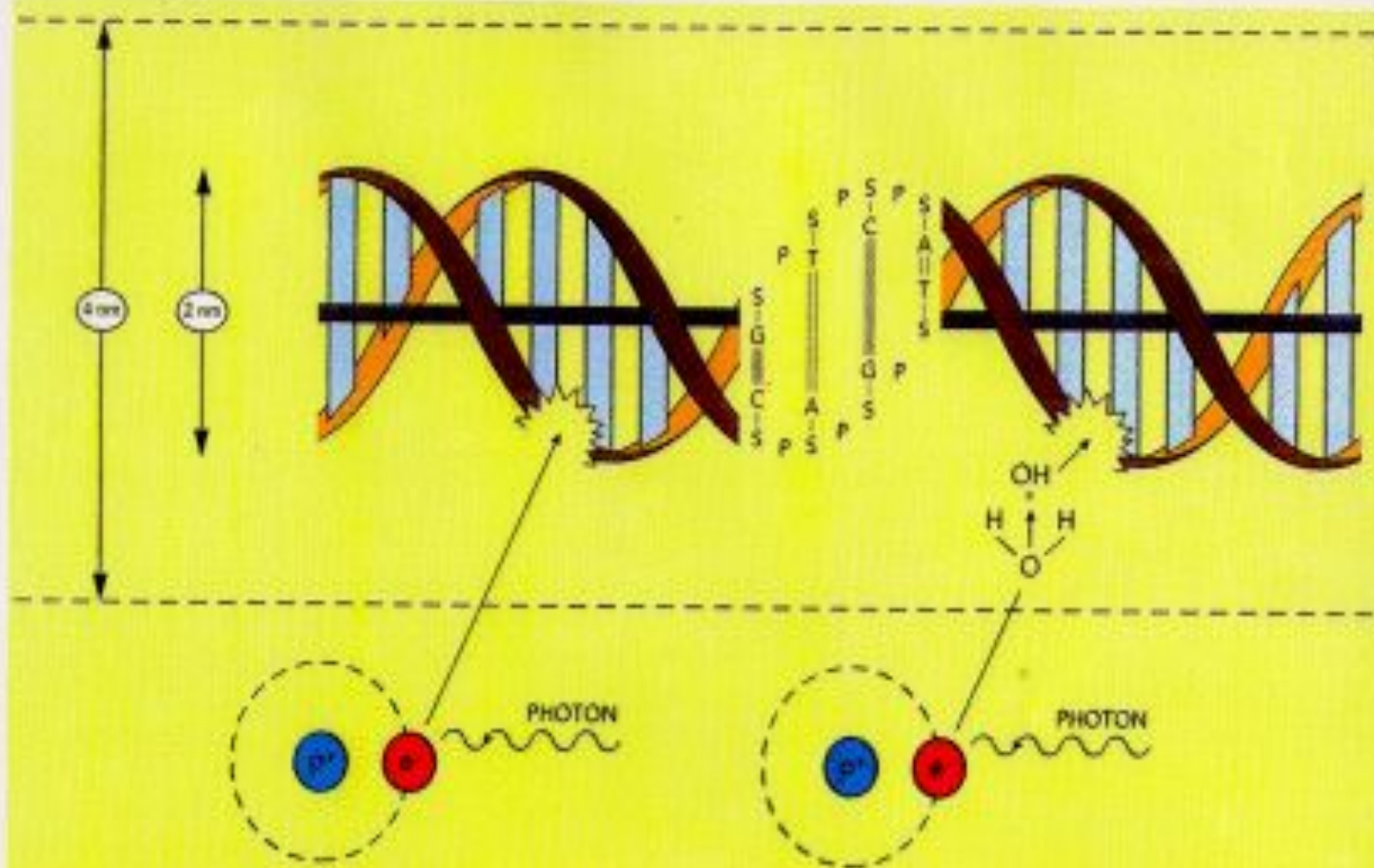
Начальные этапы развития лучевого поражения

- Основное свойство ИИ, обуславливающее его биологическое (в том числе поражающее) действие – способность проникать в различные ткани, клетки и субклеточные структуры, вызывая переход в возбужденное состояние атомов и молекул биосубстрата, вплоть до их ионизации.

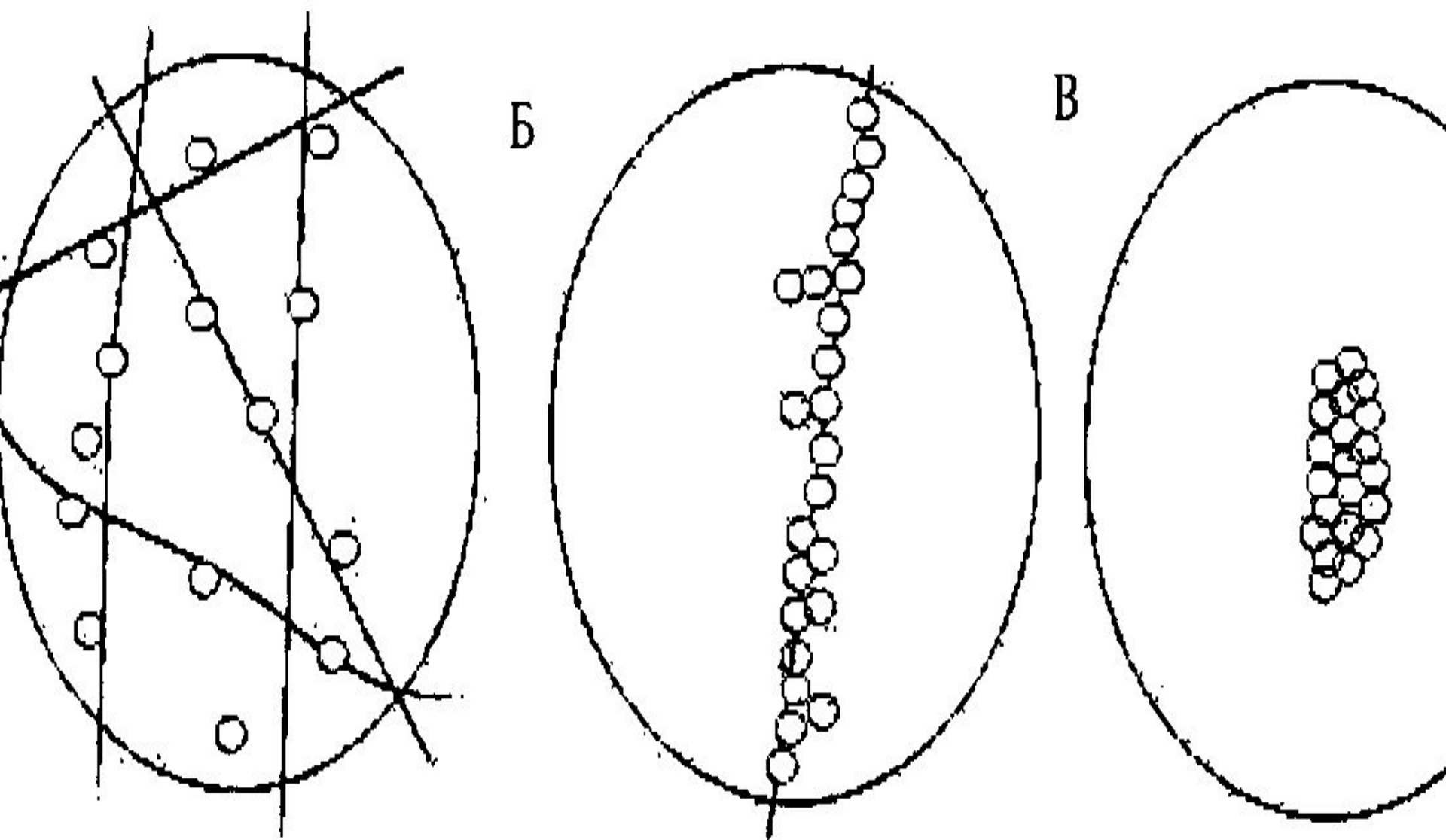


- В основе первичных радиационно-химических изменений молекул лежат два механизма:
- Прямое действие, когда молекула повреждается при непосредственном взаимодействии с облучением.
- Непрямое действие, когда молекула получает энергию путем передачи от другой молекулы.
- Поражающее действие зависит от проникающей способности, количества поглощенной энергии и ее распределения.

Механизмы взаимодействия



ПРЯМОЕ И КОСВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ



А — электроны; Б — протоны с малым ЛПЭ и большим пробегом; В — протоны с большим ЛПЭ и малым пробегом

Виды радиоактивных превращений

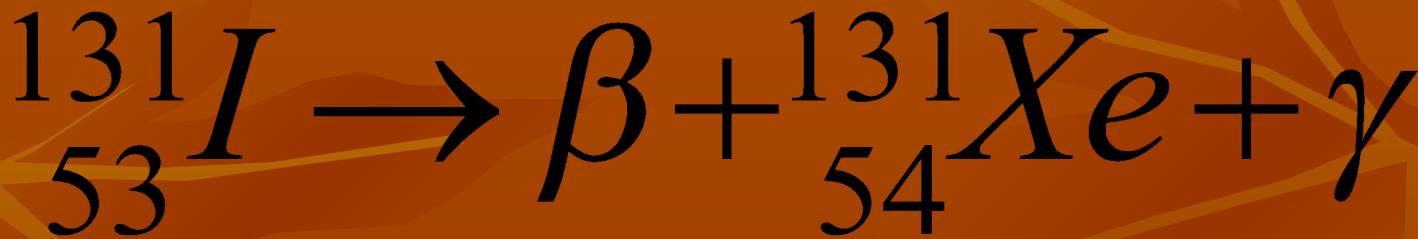
- Альфа распад сопровождается испусканием из ядра моноэнергетичных частиц - ядер гелия



- Такой вид распада може не сопровождаться гамма-излучением (“чистые” альфа-излучатели).

Электронный бета-распад

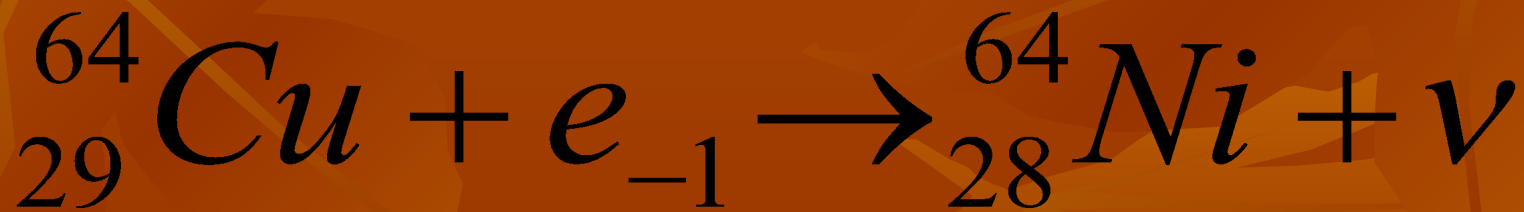
- Материнское ядро переходит в изобарное дочернее ядро и излучается бета-частица:



- Если при этом отсутствует гамма-излучение, материнский нуклид считают “чистым” бета-излучателем.

Электронный захват

- Захват протоном электрона из ближайшего к ядру К-слоя. Протон превращается в нейтрон с испусканием гамма-кванта.
- На освободившееся место в К-слое переходит электрон с испусканием кванта характеристического излучения.



Самопроизвольный распад ядер

- Наблюдается у элементов с большой атомной массой при захвате ядрами медленных нейтронов. При этом одни и те же ядра при делении образуют разные пары осколков - новых элементов, которые, как правило также являются радиоактивными.



Физико-химическая стадия

- При ионизации воды образуется ион H_2O^* и электрон, который при взаимодействии с веществом приводит к образованию H_2O^+
- Гидроксильный радикал OH^* является сильным окислителем, а радикал водорода H^* - сильным восстановителем
- Продукты радиолиза воды живут не более 10^{-5} с, после чего они рекомбинируют, либо вступают в химические реакции.

- Таким образом под биологическим действием ионизирующего излучения (ИИ) следует понимать ее способность вызывать структурно-метаболические и функциональные изменения на разных уровнях организации биологических объектов: молекулярного, тканевого, органного, организменного.

Особенности биологического действия ИИ

- Отсутствие химической тропности, т. е. избирательного действия. ИИ может взаимодействовать с любыми атомами и молекулами.
- Мгновенное поглощение энергии ИИ атомами и молекулами.
- Обязательная деструкция атомов и молекул после поглощения энергии.

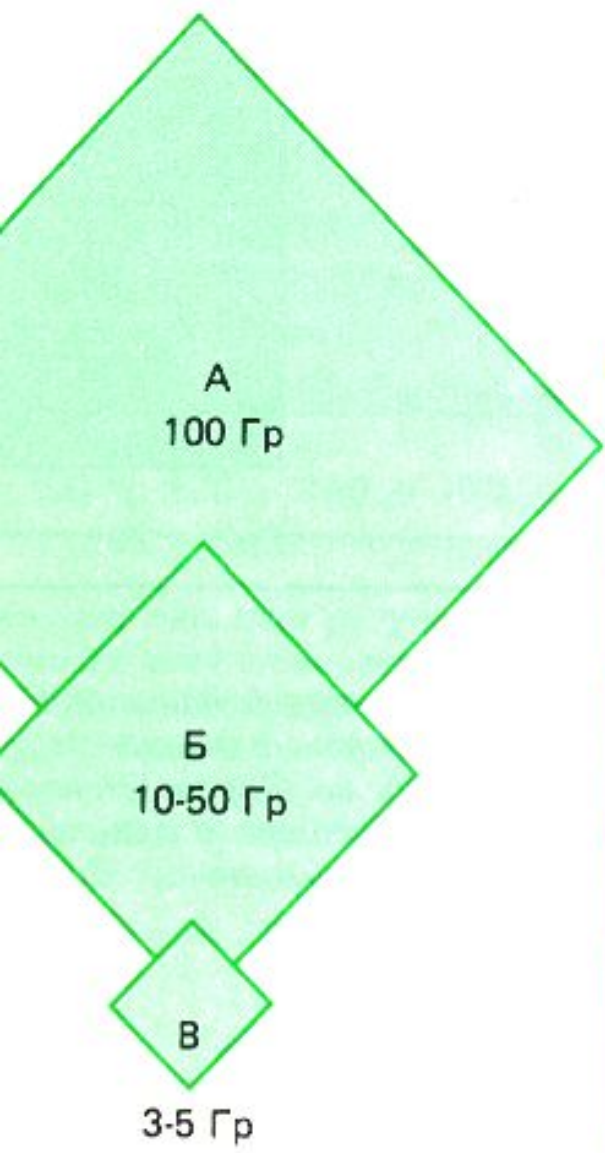
- Одновременность действия на разные структуры организма (клетки, ткани, органы), что обусловлено проникающей способностью ИИ.
- Исключительным несоответствием между крайне низкой величиной поглощенной энергии и чрезвычайно выраженной реакцией биологических объектов на облучение.

Кислородный эффект

- Факт усиления поражения биомолекул при облучении в присутствии кислорода.
- Коэффициент кислородного усиления колеблется в диапазоне от 1 до 3.
- КЭ объясняется взаимодействием кислорода с первичными продуктами радиолиза воды, что приводит к появлению супероксидного анион-радикала O_2^- и гидроперекисного радикала HO_2^-

Биологический эффект зависит от:

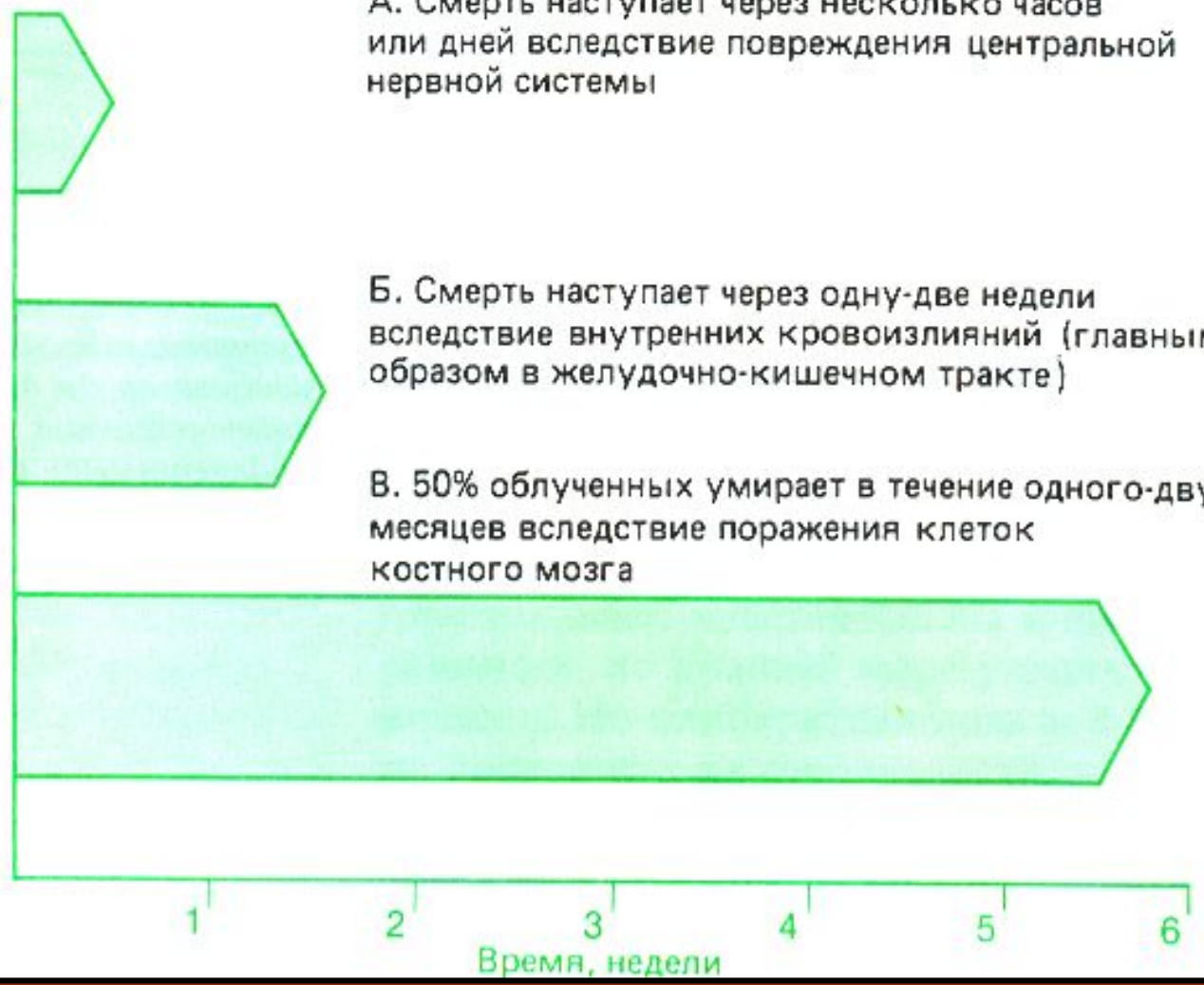
- Дозы излучения;
- Вида и энергии излучения;
- Распределения дозы в объеме и времени.



А. Смерть наступает через несколько часов или дней вследствие повреждения центральной нервной системы

Б. Смерть наступает через одну-две недели вследствие внутренних кровоизлияний (главным образом в желудочно-кишечном тракте)

В. 50% облученных умирает в течение одного-двух месяцев вследствие поражения клеток костного мозга



Значения W_R (рекомендовано МКРЗ)

Виды излучений	W_R
Фотоны, все энергии	1
Электроны, мюоны, все энергии	1
Протоны с энергией более 2 МэВ	5
Нейтроны в зависимости от энергии	5 – 20
Альфа-излучение, тяж. ядра отдачи	20

По распределению дозы в объеме тела принято выделять

- Равномерное - облучение всего тела;
- Неравномерное - (преимущественное облучение отдельных частей тела). В ситуациях, когда распределение энергии в объеме тела остается неизвестной оценить общий биологический эффект крайне сложно.

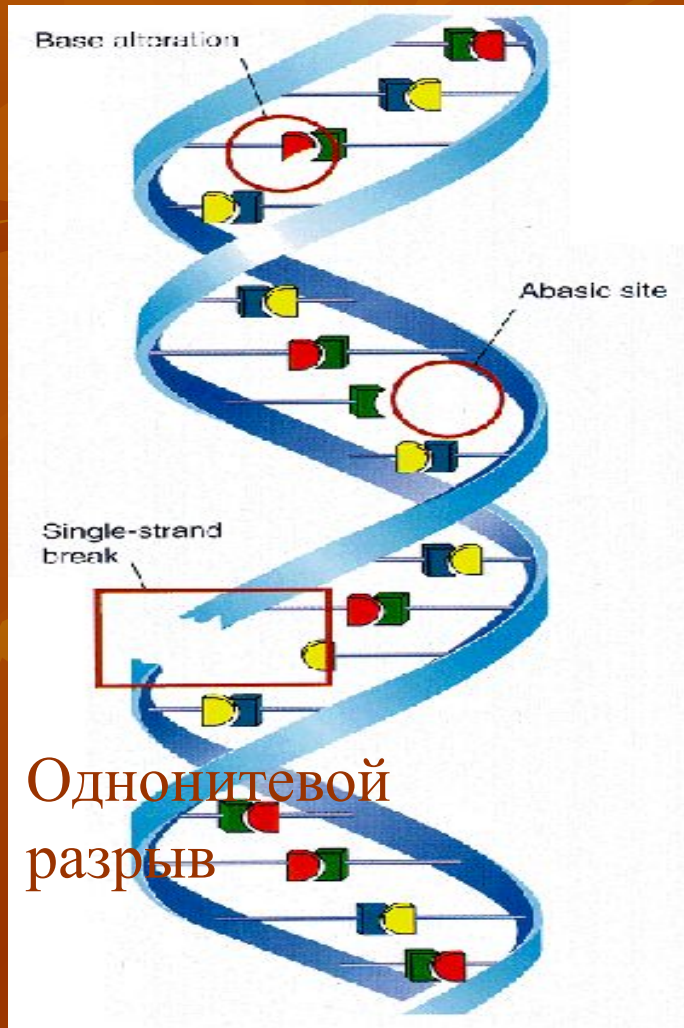
Распределение дозы во времени

- При уменьшении мощности дозы облучения, при пролонгированном облучении или при увеличении интервала времени между периодами радиационного воздействия при фракционировании дозы происходит уменьшение поражающей способности ИИ.

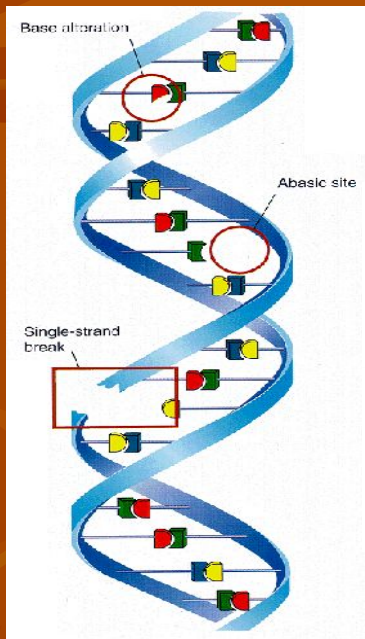
Радиационное повреждение клеток

- Основной радиобиологический закон распространяется на все клетки.
- Наиболее радиочувствительной структурой клетки является ядро.
- Наибольшая радиочувствительность клетки в фазе митоза, а также в предсинтетическом периоде (G1).

Повреждение ДНК



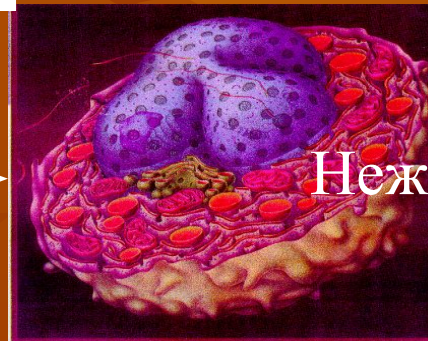
Последствия облучения клетки



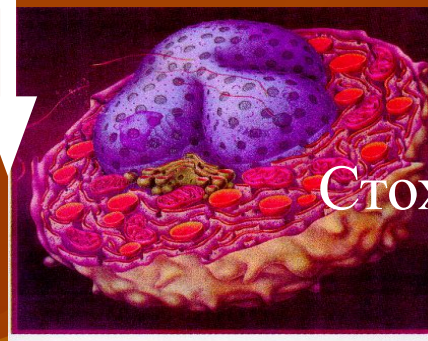
Мутация ДНК



Жизнеспособная клетка



Нежизнеспособная клетка



Стохастические эффекты?

G_0	Фаза (стадия) покоя	годы
G_1	Предсинтетический период	8-12 часов
G_s	Синтетический период	9-12 часов
G_2	Постсинтетический период	4-6 часов
M	Митотический период	минуты

Универсальная реакция клеток на облучение - радиационный блок митозов

Клеточные эффекты облучения

- Каждому биологическому виду, типу клеток и тканей свойственна своя мера чувствительности или устойчивости к действию ионизирующих излучений - **своя радиорезистентность или радиочувствительность.**

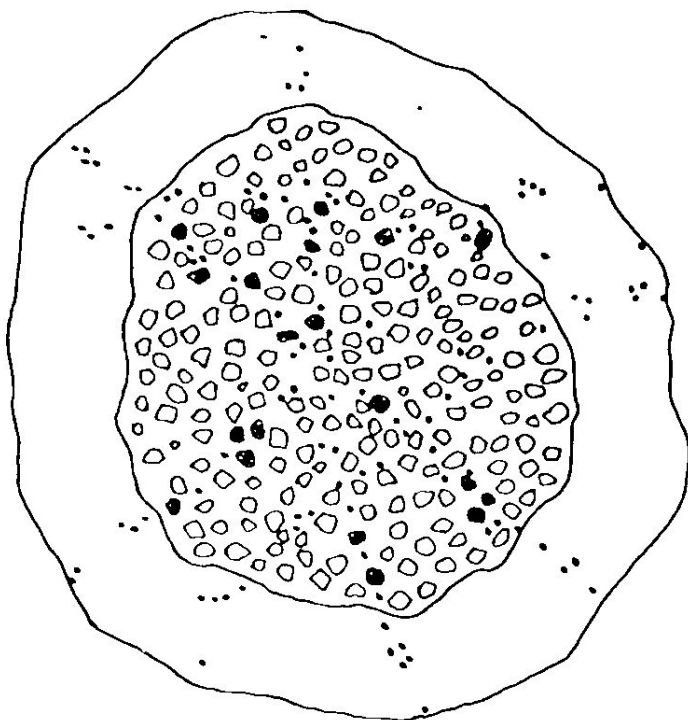
Относительная радиочувствительность клеток млекопитающих (Rubin, Casarett)

- Класс 1 - вегетативные интермитотические клетки: СКК, полипотентные клетки предшественники, клетки крипт кишечника, эпидермальные клетки, сперматогонии и овогонии, а также лимфоциты.
- Класс 2 - дифференцирующие интермитотические клетки: сперматогонии В и овогонии, созревающие гемопоэтические клетки.

- Класс 3 - мультипотентные соединительнотканые клетки: эндотелий, фибробласты и мезенхимальные клетки.
- Класс 4 - покоящиеся постмитотические клетки: эпидермальные клетки печени, поджелудочной железы и легких, ретикулярные клетки кроветворной ткани, паренхиматозные клетки потовых желез.
- Класс 5 - фиксированные постмитотические клетки: зрелые нервные и мышечные клетки, сперматозоиды, эритроциты.

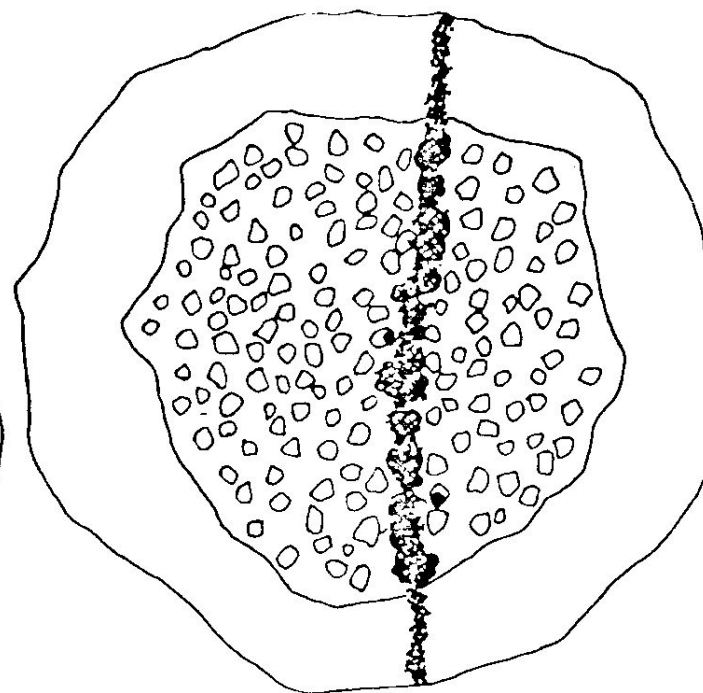
Схема ионизации

IONIZATION PATTERN GENERATED IN CELLS BY AN
ABSORBED DOSE OF 10 mGy (1 RAD) CELL DIAMETER $\approx 5 \mu\text{m}$



1 MeV Gamma Rays

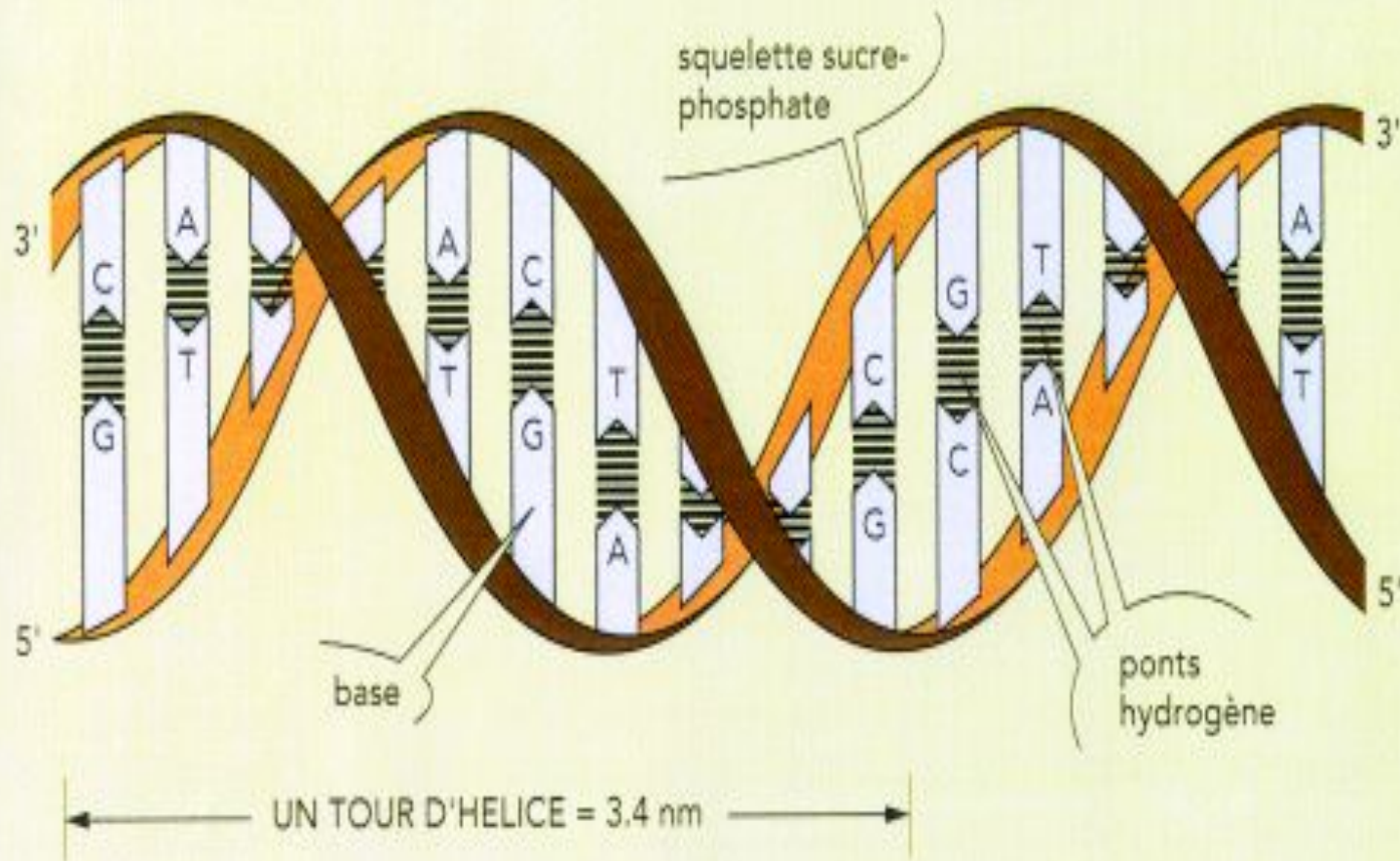
~ 150 ion pairs in a substantially random array. The pattern in all other cells is similar.



1 MeV Neutrons

~ 6500 ion pairs in a substantially linear array. This occurs in about 2% of the cells. 98% of the cells receive no energy.

Критическая мишень: ДНК



Типы клеточной гибели

- Интерфазная гибель клеток в основе которой лежат повреждения не только хроматина, но и мембран.
- Репродуктивная гибель (митотическая и постмитотическая) - связанная с нерепарированными или ошибочно репарированными повреждениями ДНК.

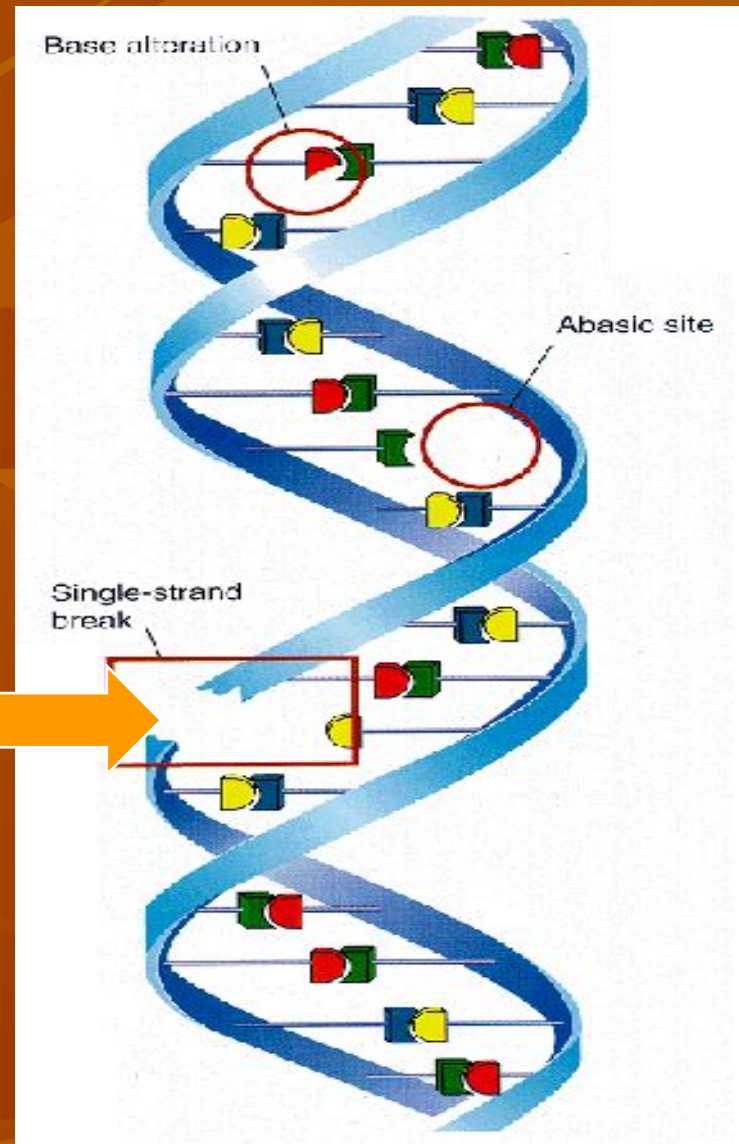
Типы пострадиационных повреждений ядерной ДНК

- Изменения в каждой из цепей, не нарушающие ее пространственную непрерывность (однонитевые разрывы, повреждения оснований).
- Повреждения, приводящие к нарушению пространственной непрерывности (двухнитевые, двойные разрывы).
- Нарушения вторичной структуры и надмолекулярной организации.

Репарация радиационных повреждений ДНК

- Большинство биомолекул представлены в клетке большим количеством копий, поэтому элиминация поврежденных экземпляров может не сказаться на жизнедеятельности клетки.
- Элиминация поврежденных молекул ДНК не может быть безразличной, поэтому существуют механизмы репарации поврежденной ядерной ДНК.

Как репарируется ДНК ?



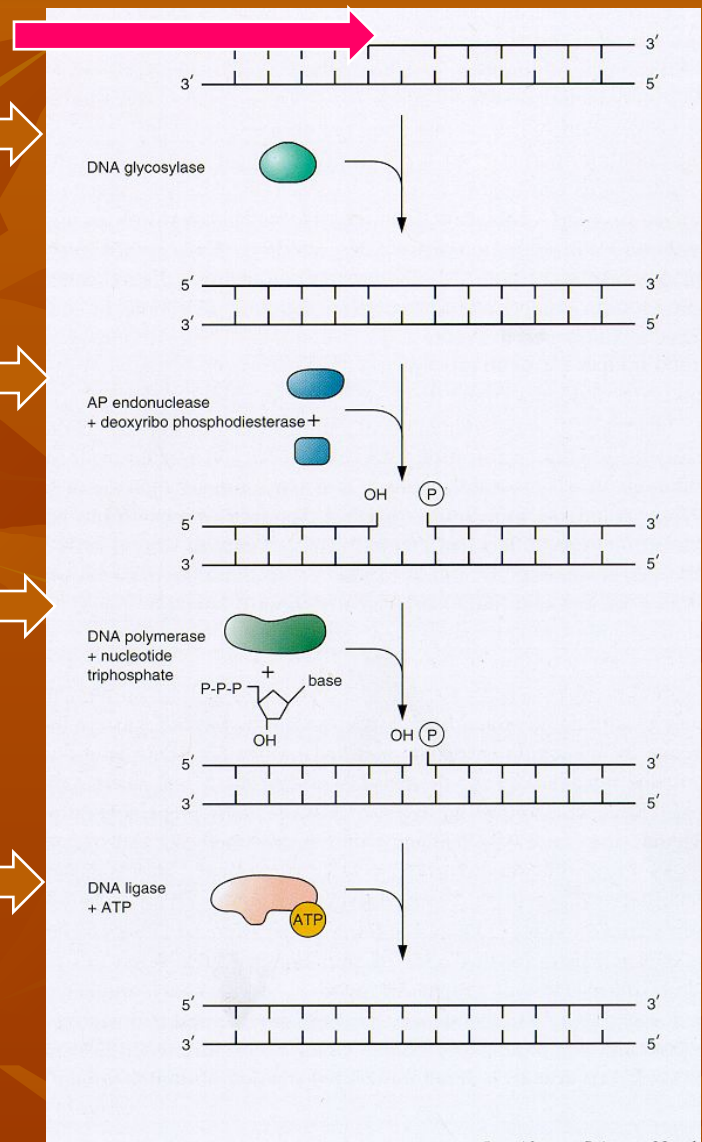
Измененное основание

Энзим гликозилаза обнаруживает нарушение и выделяет поврежденные основания

ДНК-полимераза заполняет образовавшуюся брешь, но разрыв остается

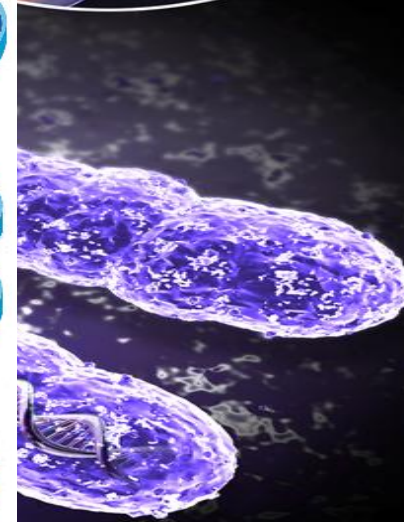
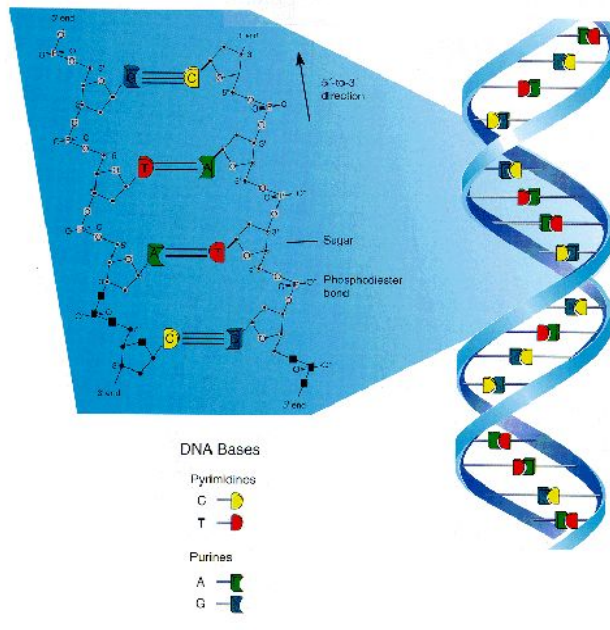
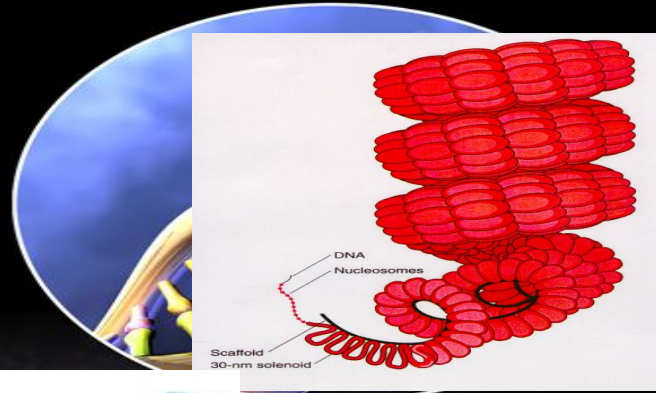
ДНК-лигаза сшивает разрыв. Репарация завершена.

ДНК репарирована без потери генетической информации



Механизмы репарации

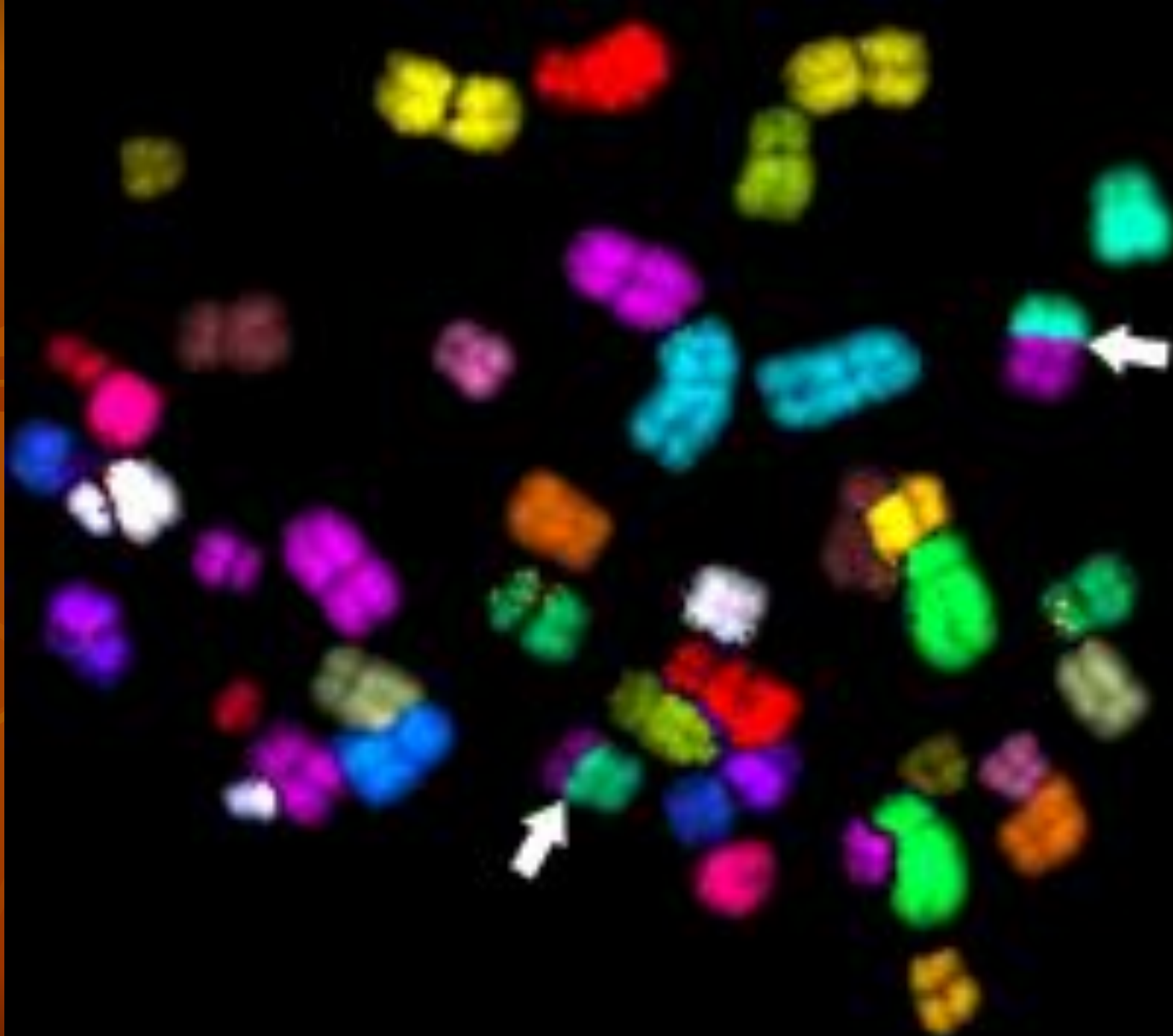
- Эксцизионный тип репарации - эндо- и экзонуклеазы обеспечивают удаление непосредственно поврежденного участка. ДНК-полимеразы участвуют в репаративном замещении, где матрицей служит неповрежденная нить ДНК.
- Менее изучены пострепликационная репарация, рекомбинационная репарация двойных разрывов и др.



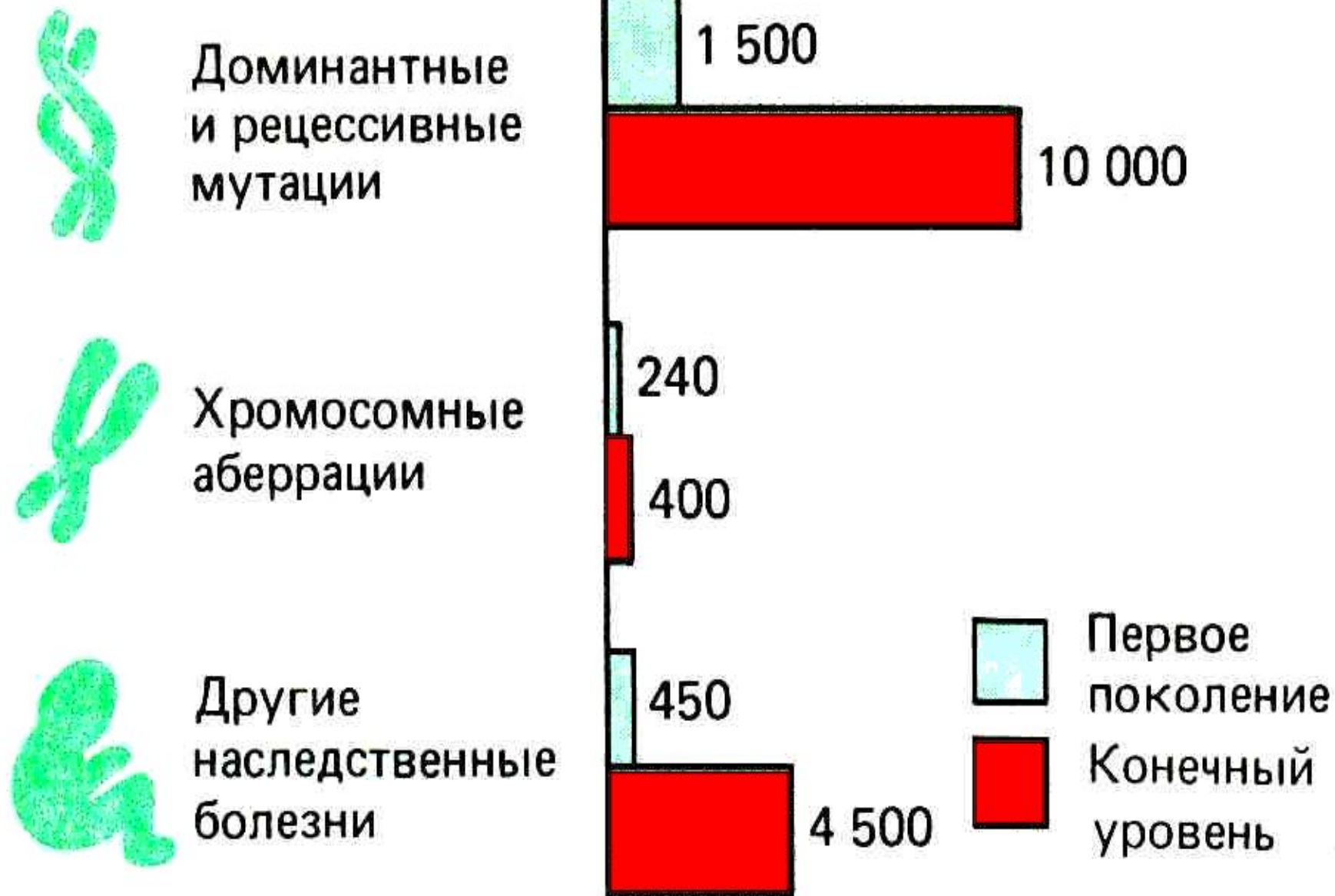
- Повреждения ДНК, которые наблюдаются после облучения, не являются какими-то уникальными. Они возникают в любых делящихся клетках. Ферментативные системы репарации являются нормальной деятельностью особой системы поддержания генетической стабильности клеток. Для осуществления репарации ДНК требуются те же ферменты и нуклеотиды, что и для протекания репликативного синтеза в делящихся клетках.

Теория Блэра-Девидсона

- Лучевое воздействие развивается пропорционально интенсивности облучения, а процессы восстановления идут со скоростью, которая пропорциональна величине повреждения. При этом остается безвозвратная часть повреждения (10%), пропорциональная величине общей накопленной дозы.



Последствия облучения дозой 1 Гр
родительского поколения
(на 1 млн рождений)



Основные радиационные синдромы

- Костно-мозговой или гемопоэтический в диапазоне доз от 1 до 10 Гр.
- Геморрагический синдром
- Инфекционный синдром
- Кишечный – от 10 до 80 Гр.
- Церебральный – более 80 Гр, обусловленный гибелью нейронов.

Типы радиационных повреждений у млекопитающих

Уровень биологической организации	Наиболее важные радиационные эффекты
Молекулярный	Повреждения макромолекул ферментов, ДНК, РНК и действие на обменные процессы
Субклеточный	Повреждение клеточных мембран, ядер, хромосом, митохондрий и лизосом

Клеточный	Остановка деления и гибель клеток, вероятность канцерогенеза
Тканевой, органный	Поражение ЦНС, ЖКТ, костного мозга, опухолевая патология
Организмен-ный	Смерть или уменьшение продолжительности жизни
Популяцион-ный	Влияние генных и хромосомных мутаций

Биологические эффекты



Нестохастические и стохастические эффекты

Радиотоксичность нуклидов

- Радиотоксичность характеризует степень тяжести радиационного поражения при инкорпорации РВ.
- В радиационной медицине все радионуклиды, как источники внутреннего облучения, принято делить на 4 группы токсичности по минимально значимой активности на рабочем месте.

Активность Бк, (мкКи)	Степень радио- токсичности	Радионукли- ды
$3,7 \cdot 10^3$ (0,1)	Особенно высокая	^{239}Pu ^{241}Pu ^{241}Am $^{242}\text{Ки}$
$3,7 \cdot 10^4$ (1,0)	Высокая	^{90}Sr ^{106}Ru ^{131}I ^{144}Ce
$3,7 \cdot 10^5$ (10)	Средняя	^{95}Zr ^{134}Cs ^{137}Cs
$3,7 \cdot 10^6$ (100)	Низкая	^3H ^{14}C

Факторы, обуславливающие степень радиотоксичности нуклидов:

- Тип радиоактивного распада;
- Время полураспада;
- Схема распада;
- Вид излучения;
- Энергия излучения;
- Путь поступления в организм;

- Продолжительность поступления;
- Характер распада в организме;
- Пути выведения из организма;
- Время нахождения в организме.